N° d'ordre 2

THESE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

par

Maurice ROCHE

SUR LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA MESCALINE

Soutenue le 15 Janvier 1971 devant la commission d'Examen

MM. J. CHANEL Président

G. ROUX
J. COSNIER
Y. RUCKEBUSCH
} Examinateurs

N° d'ordre 712

THESE

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

par

Maurice ROCHE

SUR LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA MESCALINE

Soutenue le 15 Janvier 1971 devant la commission d'Examen

MM. J. CHANEL Président

G. ROUX
J. COSNIER
Y. RUCKEBUSCH } Examinateurs

Service Edition - INSA LYON

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE LYON

Doyens Honoraires : MM. MOUSSA, GAUTHIER Henri, BRACONNIER

Professeurs Honoraires : MM. de LARAMBERGUE, MOUSSA, JAFFARD, EYRAUD Henri, DEJARDIN, AUMERAS, GRANDMONTAGNE, LAFORGUE, CHEVRIER

Doyen : M. J. BOIDIN

Assesseur : M. M. DUFAY

Professeurs :

MM.	M. PRETTRE	Chimie industrielle
	C. COURTY	Chimie-Physique
	R. KUHNER	Botanique
	G. MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
	R. PARIS	Chimie minérale
	J. JANIN	Physique générale
	J. FLANDRIN	Géologie appliquée
	R. BERNARD	Physique industrielle
	V. NIGON	Zoologie expérimentale
	H. GAUTHIER	Géologie
	J. WAUTIER	Zoologie
	J. CHOPIN	Chimie biologique
	J. BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
	J. CUEILLERON	Chimie
	C. EYRAUD	Chimie appliquée
	A. SARAZIN	Physique nucléaire
	J. BOIDIN	Microbiologie et Mycologie
	G. PERES	Physiologie
	G. MESNARD	Electronique
	A. BOUTILLIER	Minéralogie
	J. LAFOUCRIERE	Physique nucléaire théorique
	J. DREUX	Chimie organique
	S. TEICHNER	Chimie industrielle
	M. PAVANS DE CECATTY	Zoologie
	J. C. MERLIN	Chimie analytique
	M. DUFAY	Physique de l'Atmosphère
	G. PHILBERT	Physique
	R. COHEN-ADAD	Chimie
	L. DAVID	Géologie
	J. CHANEL	Psychophysiologie
	G. MAURY	Méthodes mathématiques de la Physique
	J. DEPRAZ	Physique nucléaire
	J. GAUTHIER	Chimie
	F. GAUME	Physique
	R. UZAN	Physique
	J. M. LEGAY	Biologie animale
	J. GERMAIN	Physique
	M. CHENEVOY	Pétrographie
	J. BIGAY	Astronomie
Mme	M. ERICSON	Physique
	G. DESCOTES	Chimie organique
	M. LAMBERT	Physique nucléaire
	P. ELOUARD	Géologie
	D. PONASSE	Mathématiques

	R. CHERY	Physique
Mle	D. GAUTHERON	Chimie biologique
	P. MICHEL	Minéralogie
	P. GEVIN	Géologie

Professeurs associés :

MM.	E. COROMINAS	Mathématiques
	I. BERKES	Physique nucléaire

Professeurs sans chaire :

MM.	R. FERON	Mathématiques
	R. GINET	Zoologie
	G. ASCH	Physique
Mle	M. MAITROT	Physique
	J. d'INCAN	Physique C. S. U.
	P. LEFEBVRE	Mathématiques
	R. PERNET	Mathématiques
	R. BERGEON	Physique
	A. ERBEIA	Physique
	Y. LEMOIGNE	Botanique
	L. MARTEL	Mécanique
	G. MICHEL	Biochimie
	P. PICARD	Mathématiques
	P. LEBRETON	Biologie végétale
	J. TOUSSET	Chimie
	E. COMBET	Mathématiques
	J. DAVID	Biologie animale (Entomologie)
	R. SCHMITT	Physique
	P. BETHOUX	Mathématiques
	M. GUSAKOW	Physique
	A. ROT	Mathématiques
	A. LAURENT	Chimie organique
	G. DEMARCQ	Géologie
	J. DELMAU	Physique
Mle	G. THOMAS	Chimie minérale
Mle	D. LAMOURE	Biologie végétale

Maîtres de Conférences :

MM.	H. BUCHWALTER	Mathématiques
	J. BOUZON	Mathématiques C. S. U.
	J. COSNIER	Psychophysiologie
	M. PORTHAULT	Chimie C. S. U.
	G. VALLET	Chimie macromoléculaire
	R. ENAY	Géologie
	P. BERTHET	Biologie végétale
	J. L. BRUN	Biologie animale
	E. EL BAZ	Physique - Electricité
	R. FONTANGES	Physiologie
	J. HUET	Chimie
	P. REMOND	Mathématiques C. S. U.
	P. JANIN	Mathématiques
	C. RUHLA	Physique
	C. DUPUY	Physique
	M. CHASTRETTE	Chimie
	J. PARIS	Chimie
	J. DAILLIE	Biologie animale
Mle	J. F. WORBE	Physiologie

A. HOLLEY	Psychophysiologie
J. P. BURQ	Physique
A. ROUX	Biologie animale
J. GORE	Chimie organique
P. DAZORD	Mathématiques
Mme P. TERRA	Biologie végétale
M. HACQUE	Mathématiques
G. BESSIS	Physique
J. N. MASSOT	Physique C. S. U.
A. BOUVIER	Physique
H. NEYRAND	Mathématiques
G. FONTAINE	Physique
E. PATTEE	Biologie animale
A. TRANQUARD	Chimie
A. SALMONA	Physique
Mle A. GOUNOT	Biologie végétale
R. OUZILOU	Mathématiques C. S. U.
F. ROBERT	Mathématiques
R. PUPIER	Mathématiques C. S. U.
R. HAYARD	Mathématiques C. S. U.
J. SERUGHETTI	Minéralogie
O. ROUGIER	Physiologie

Conseiller administratif : M. J. BURNET

Secrétaire principal honoraire : M. A. ROUX

Personnels exerçant leurs fonctions aux I. U. T. de LYON et de SAINT-ETIENNE

I. U. T. de LYON

Directeur : M. L. FEUVRAIS

Professeur : M. L. FEUVRAIS — Physique

Professeurs Associés :

MM. G. BERRET	Electrotechnique
P. BONNEVILLE	Génie Civil

Professeur sans chaire :

M. B. POUYET	Photochimie

Maîtres de Conférences :

MM. A. VILLE	Biochimie
M. GAILLARD	Electronique
R. BOUCHE	Informatique
P. TEULADE	Biologie Appliquée (Agronomie)
C. BACQUES	Physiologie
M. GIROD	Génie civil
R. LONGERAY	Chimie

Maître de Conférences Associé :

M. B. MUGNIERY	Génie électrique

I. U. T. de SAINT-ETIENNE

Directeur : M. J. C. MERLIN

Maîtres de Conférences :

MM.	A. L. COTTON	Génie électrique
	M. DAILLER	Physique

Personnels exerçant leurs fonctions

à l'I. N. S. A. de LYON

Directeur : M. le Professeur ROBIN Jacques (par intérim)

Professeurs :

MM.	R. GELIN	Chimie organique
	R. ARNAL	Electronique
	M. PEYRON	Chimie-physique
	L. EYRAUD	Génie électrique
	P. LAVIOLETTE	Biologie animale
	H. PACHECO	Chimie biologique
	E. PERNOUX	Optique
	M. ROLIN	Thermodynamique chimique
	M. GODET	Mécanique
	R. GOUTTE	Electricité - Electrotechnique
	J. ROBIN	Chimie industrielle et analytique

Professeurs sans chaire :

MM.	J. BOUSQUET	Chimie minérale
	C. GUILLAUD	Physique
	J. LAFON	Physique
	R. RIVIERE	Physique
	F. STOEBER	Microbiologie (Biochimie)
	F. SALLES	Mécanique

Maîtres de Conférences :

MM.	M. CHEVRETON	Chimie
	L. CRONENBERGER	Chimie biologique
	C. DUC-MAUGE	Chimie
	P. GOBIN	Métallurgie
	J. GOLE	Chimie macromoléculaire
	C. GUITTARD	Optique
	J. JOUBERT	Mécanique
	M. LALANNE	Mécanique
	B. LESPINASSE	Génie chimique
	G. MONNIER	Chimie des métaux
	J. L. PETIT	Electrotechnique
	P. PINARD	Physique de la matière
	M. RICHARD	Electricité-Electrotechnique
	Y. MARTINEZ	Electronique
	R. REYNAUD	Physique
	R. BRESSAT	Chimie
	J. BAHUAUD	Mécanique
	J. C. CUBAUD	Génie civil
	L. SICARD	Mécanique

Personnels exerçant leurs fonctions

à l'Ecole Centrale de LYON

Directeur : M. P. COMPARAT

Professeur titulaire à titre personnel :

M. J. MATHIEU	Mécanique des fluides

Professeur Associé :

M. P. SZULKIN	Electronique

Maîtres de Conférences :

Mle G. COMTE-BELLOT	Mécanique des fluides
M. P. GUIRALDENQ	Métallurgie - Physique

Maîtres de Conférences Associés :

MM. A. MOIROUX	Mécanique appliquée
H. HORGEN	Mécanique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546306_0032

AVANT - PROPOS

Les recherches qui font l'objet du présent travail ont été effectuées au Laboratoire de Physiologie et Pharmacodynamie de l'Institut National des Sciences Appliquées de LYON.

Monsieur le Professeur CHANEL a bien voulu nous faire l'honneur de juger notre travail en acceptant de présider notre soutenance de thèse. Son enseignement de Psycho-Physiologie nous fut une aide considérable. Ses conseils éclairés ont été un guide précieux pour l'orientation et la présentation de notre travail. Nous ne saurions trop l'en remercier.

Que Monsieur le Professeur ROUX et Monsieur le Professeur COSNIER trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude et de mes chaleureux remerciements pour avoir accepté de participer à notre Jury.

Les recherches entreprises n'ont été possible qu'en raison de la bienveillance et de la confiance que nous a témoigné Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH. Nous lui savons gré d'avoir bien voulu nous faire bénéficier de sa connaissance des phénomènes physiologiques et de son sens de la recherche. Durant les années passées à ses côtés, il nous a patiemment initié à la Physiologie et à la Pharmacologie du Système Nerveux ainsi qu'aux techniques particulières de la "polygraphie comportementale". Qu'il soit assuré de l'expression de notre admiration, de notre attachement et trouve, dans ce travail, le témoignage de notre respectueuse amitié.

Qu'il nous soit permis d'adresser à Monsieur le Professeur BOST et à Monsieur le Professeur BRARD nos sincères remerciements : nous leur devons de nombreux conseils quant à l'origine et à la présentation de notre thèse.

Enfin, je voudrais exprimer, à tous mes Collègues et amis, l'expression de ma sincère amitié. Nous tenons à remercier tout particulièrement Mademoiselle J. F. WORBE, Maître de Conférences, et Monsieur D. SCHURCH, leur profonde amitié nous fut toujours un chaleureux encouragement.

SIGNIFICATION DES ABREVIATIONS UTILISEES DANS LES FIGURES ET LE TEXTE

E. E. G. , Electroencéphalogramme.

F. O. D. et F. O. G. , Dérivation Electroencéphalographique Fronto-Occipitale Droite et Gauche

F. P. D. et F. P. G. , Dérivation Electroencéphalographique Fronto-Pariétale Droite et Gauche

O. O. , Dérivation Electroencéphalographique Occipitale droite - Occipitale gauche

N. G. L. , Noyau Géniculé Latéral

Hip. D et Hip. G, Hippocampe droit et hippocampe Gauche

B. O. , Bulbes Olfactifs

E. K. G. , Electrocardiogramme (par minute)

E. M. G. , Electromyogramme

E. O. C. , Electro-oculogramme

S. L. I. , Stimulation Lumineuse Intermittente

C. V. A. , Choc Vibro-Acoustique

S. N. C. , Système Nerveux Central

E. D. T. A. , Ethylène diamine tétracétate

I. M. A. O. , Inhibiteur de la monoamine - oxydase

M. A. O. , Monoamine-oxydase

AChe, Acétylcholinestérase

P. R. S. , Phases de sommeil rapide

SOMMAIRE

INTRODUCTION p. 11

PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES p. 15

Chapitre premier : Classification des psychodysleptiques p. 16
Chapitre deuxième : Métabolisme et effets de la mescaline p. 20

DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE p. 33

Chapitre premier : Analyse de l'activité comportementale p. 34
Chapitre deuxième : Déterminations de l'activité organo-végétative p. 44
Chapitre troisième : Analyses biochimiques p. 46

TROISIEME PARTIE : SUR LES EFFETS CENTRAUX DE LA MESCALINE p. 49

Chapitre premier : Polygraphie chez l'animal vigile maintenu en ambiance contrôlée p. 51
Chapitre deuxième : Isolement sensoriel et pouvoir psycho-dysleptique p. 87
Chapitre troisième : Actions de la mescaline sur les post-décharges et sur le comportement émotionnel obtenus par stimulation de l'hippocampe et de l'hypothalamus p. 112

QUATRIEME PARTIE : EFFETS ORGANO-VEGETATIFS DE LA MESCALINE p. 125

Chapitre premier : Synergie et antagonisme de l'activité hyperthermisante de la mescaline chez le lapin p. 126

Chapitre deuxième : Synergie et antagonisme au niveau de la musculature lisse p. 136

Chapitre troisième : Effets cardio-vasculaires de la mescaline p. 148

Chapitre quatrième : Discussion p. 152

CINQUIEME PARTIE : EFFETS BIOCHIMIQUES CENTRAUX DE LA MESCALINE p. 157

Chapitre premier : Pharmacologie des effets centraux de la mescaline p. 158

Chapitre deuxième : Actions sur les médiateurs du système nerveux central p. 180

CONCLUSIONS GENERALES p. 191

BIBLIOGRAPHIE p. 201

INTRODUCTION

La connaissance des substancés hallucinogènes remonte à la plus haute antiquité. Autrefois absorbées à des fins spirituelles ou religieuses, elles occupent depuis la découverte du diéthylamide de l'acide lysergique par HOFMANN le 16 avril 1944, une position de choix en psychopharmacologie (HOFMANN , 80). Diverses dénominations leur ont été données. Le terme de "psychotomimétique" est dû à l'analogie de leurs effets avec certaines maladies mentales. DELAY les regroupe sous le vocable plus général de "psychodysleptiques" : sans préjuger de la nature exacte des modifications psychiques induites, ce terme met en évidence leur influence déviatrice sur le plan neuropsychique.

Les agents psychodysleptiques ont été définis à partir de leur symptomatologie chez l'homme. Ils sont caractérisés par des troubles de la pensée, de la perception et du comportement, non accompagnés, à faible posologie, de troubles majeurs du système nerveux autonome. Ces derniers se ramènent le plus souvent à des réactions hyperthermisantes et hypertensives, des modifications du diamètre pupillaire, des tremblements, et des nausées. En fait, la nature exacte et l'intensité relative des effets comportementaux et organo-végétatifs sont fonction de la substance hallucinogène administrée : les hallucinations induites par le LSD 25 sont à prédominance visuelle tandis que celles induites par le ditran sont auditives.

L'étude des psychodysleptiques se heurte au problème de la caractérisation pharmacologique chez l'animal de drogues qui chez l'homme présentent des dominantes oniriques, dépersonnalisantes ou délirantes par rapport à celles dont l'effet est sédatif comme pour un psycholeptique du type réserpine, ou excitant comme un psychoanaleptique du type amphétamine.

En raison des différences existant entre la finesse sémiologique de la pathologie mentale chez l'homme et l'appréciation des modifications du comportement chez l'animal il peut sembler aléatoire de vouloir caractériser un effet psychodysleptique chez ce dernier ; il n'en est, pour se convaincre, que de se rappeler que le LSD 25 provoque seulement un syndrome d'excitation chez l'animal, sans comparaison avec la première description des hallucinations ressenties par HOFMANN : "je vis défiler, comme dans un kaléidoscope, un chapelet ininterrompu d'images fantastiques, d'un relief et d'une richesse de coloration extraordinaire. Cet état se prolongea pendant deux heures environ". Cependant, des "états hallucinatoires" authentiques ont été également décrits chez les animaux atteints de rage (RUCKEBUSCH et FLORIO, 126). Selon BOULEY, le chien enragé est "immobile, l'œil fixe, l'oreille tendue comme s'il y avait devant lui un objet contre lequel il dut se mettre en garde . Et, de ce fait, cet objet, homme ou bête, tout imaginaire qu'il soit, vient faire naître en lui l'idée d'une menace car il se lance sur lui et fait le geste de le mordre. Dans d'autres cas, c'est par le sens de l'ouïe qu'il est déterminé à l'action : on le voit se précipiter contre un mur, une porte, dans un état manifeste de fureur comme s'il avait entendu de l'autre côté des bruits menaçants."

En définitive, la diversité des effets observés est la raison pour laquelle l'étude du mode d'action des psychodysleptiques présente l'intérêt d'une recherche des concepts biochimiques et organo-végétatifs en cause dans les troubles provoqués du comportement.

L'abondance des travaux existant dans la littérature concernait, lorsque nous avons entrepris nos recherches, moins la mescaline que le LSD 25. Etant un produit de synthèse, le LSD 25 se prête aisément à la création, par les chimistes, de molécules voisines. Il s'avérait cependant que l'étude de la mescaline permettait d'aborder tout aussi valablement que le LSD 25 le problème des psychodysleptiques. Son analogie structurale avec les neuro-hormones et certains psychoanaleptiques en est la confirmation.

Le présent travail a été réalisé compte-tenu de ces données. Il envisage respectivement les points suivants :

1) EFFETS CENTRAUX. En comparant les effets électroencéphalographiques et comportementaux de la mescaline, de l'atropine, du LSD 25 et ses dérivés, nous envisagerons deux aspects du problème des psychodysleptiques.

a - La nature des troubles induits par les psychodysleptiques est liée à l'activité nerveuse centrale. Existe-t-il une relation directe entre l'importance des phénomènes hallucinatoires et le degré d'évolution de ce système nerveux ? Une étude comparative chez diverses espèces animales doit fournir des éléments de réponse.

b - La sémiologie des psychodysleptiques chez l'homme présente une grande variabilité individuelle. Dans ce sens nous déterminerons l'influence des inter-relations existant entre l'environnement et l'animal d'expérience, sur leur symptomatologie.

2) EFFETS ORGANO-VEGETATIFS. Dans la recherche d'équivalents expérimentaux chez l'animal de l'activité psychodysleptique chez l'homme, le test de la température se fonde sur l'hypothèse que les psychotropes agissent sur le métabolisme général dans le même sens que leur action dépressive ou stimulante (JACOB et Coll., 85 ; JACOB et LAFILLE, 86). L'hyperthermie engendrée chez le lapin par les psychodysleptiques et ses modifications pharmacologiques seront envisagées. En outre, une étude comparative des modifications des effets de la mescaline et de divers autres psychodysleptiques sera réalisée au niveau de la musculature lisse bronchique, intestinale et vasculaire. Ils permettront de souligner le rôle joué par les neuro-hormones dans les phénomènes hallucinatoires ainsi que l'incidence des effets organo-végétatifs sur le déroulement des effets centraux induits par des psychodysleptiques.

3) EFFETS BIOCHIMIQUES. L'existence d'un lien entre le comportement normal ou pathologique et la teneur en amines biogènes jouant le rôle de médiateurs chimiques du système nerveux central (S. N. C.) s'est peu à peu imposée. Dans ce sens nous étudierons les inter-relations existant entre les psychodysleptiques et les systèmes sérotonergiques, adrénergiques et cholinergiques, selon deux modalités :

a - Indirectement à l'aide de tests de synergie et antagonisme vis à vis des médiateurs chimiques et des substances modifiant leur concentration cérébrale et périphérique.

b - Directement par dosage des médiateurs chimiques et des enzymes responsables de leur catabolisme aux niveaux cérébral et périphérique. Réalisée dans le cadre de l'activité d'ensemble du laboratoire, l'étude enzymologique décrite est le résultat d'un travail d'équipe.

4) A partir de cette étude axée sur la mescaline, nous tenterons de dégager quelques critères généraux de l'activité des psychodysleptiques à structure indolique chez l'animal.

-=-=-=-=-=-

PREMIERE PARTIE

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I : CLASSIFICATION DES PSYCHODYSLEPTIQUES

1. Psychodysleptiques à noyau indol
   11. Psychodysleptiques à "cycle pentagonal ouvert"
   12. Psychodysleptiques à "noyau indol fermé"
      121. Le diéthylamide de l'acide lysergique et ses dérivés
      122. Dérivés de la tryptamine
      123. Harmine
2. Psychodysleptiques anti-cholinergiques (ou atropiniques)

CHAPITRE II : METABOLISME ET EFFETS DE LA MESCALINE

1. Analogies structurales
2. Distribution et métabolisme
3. Symptomatologie mescalinique
4. Pharmacologie de la mescaline
5. Conclusions

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Avant de résumer les principales données concernant la mescaline, nous rappellerons la classification des psychodysleptiques. Elle explicitera les raisons du choix des drogues réalisé au cours de notre expérimentation.

CHAPITRE PREMIER

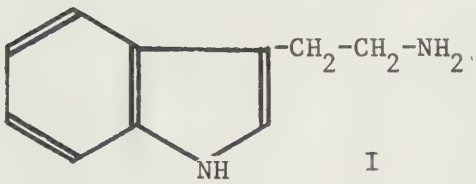
CLASSIFICATION DES PSYCHODYSLEPTIQUES

La variété des substances à action hallucinogène est extrême malgré une relation structure moléculaire - activité psychodysleptique étroite. Dans ces conditions la classification établie par DOWNING (51) apparaît comme la plus rationnelle. S'appuyant sur la structure chimique des psychodysleptiques, elle permet de distinguer deux groupes principaux :

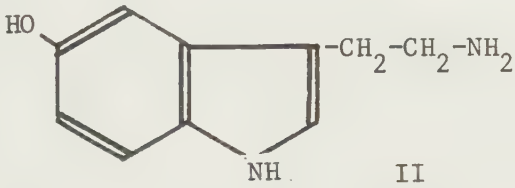
- Les psychodysleptiques à noyau indol
- Les psychodysleptiques anti-cholinergiques

1. Psychodysleptiques à noyau indol

Le noyau indol est constitué d'un cycle hexagonal accolé à un cycle pentagonal. La présence de ce noyau rapproche ces molécules de la tryptamine (I) et de la sérotonine (5-HT, II). Le cycle pentagonal peut être incomplet. Nous parlerons alors, de "cycle pentagonal ouvert".



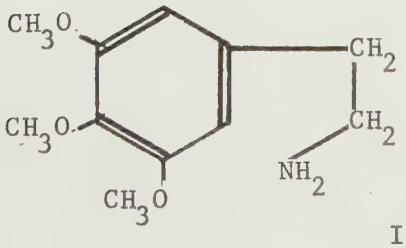
I



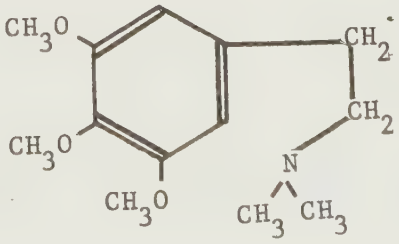
II

11. Psychodysleptiques à "cycle pentagonal ouvert"

Les phényléthylamines (mescaline, III) appartiennent à cette classe. La mescaline a été isolée du peyote par HEFFTER (78) en 1896 et identifiée par SPATH (136) en 1919 comme une 3, 4, 5 - triméthoxy-phényléthylamine. Son cycle pentagonal ouvert constitue une chaîne latérale courte. A partir de diverses cactées, il a été synthétisé et identifié des dérivés N - méthylés (IV), ou N - acétylés de la mescaline, l'anhalidine et la pellotine qui possèdent tous le squelette tétrahydro-1, 2, 3, 4 - diméthoxy - 6, 7 hydroxy- 8 isoquinoléine de l'anhalamine.



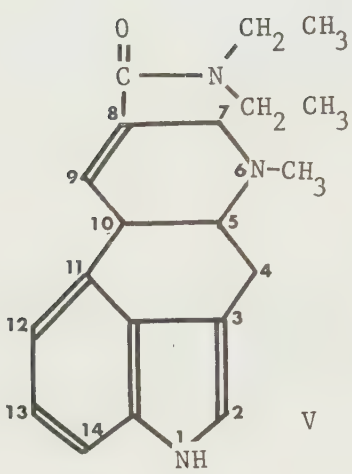
III



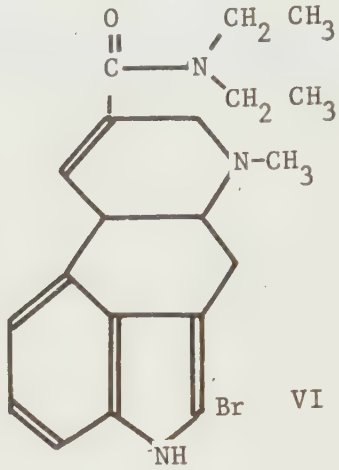
IV

12. Psychodysleptiques à "noyau indol fermé"

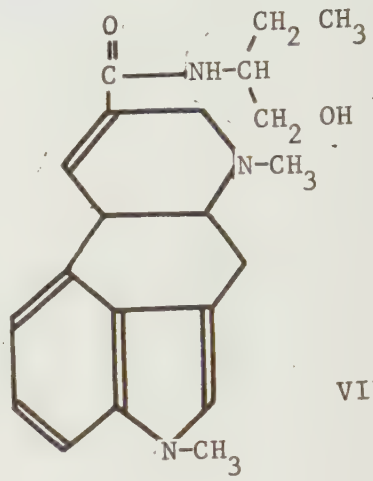
121. Le diéthylamide de l'acide lysergique (V) et ses dérivés.



V



VI

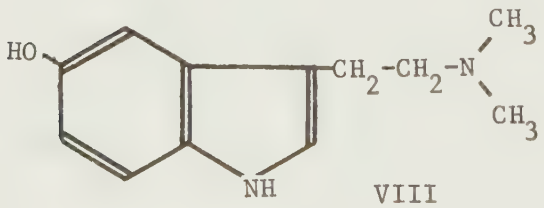


VII

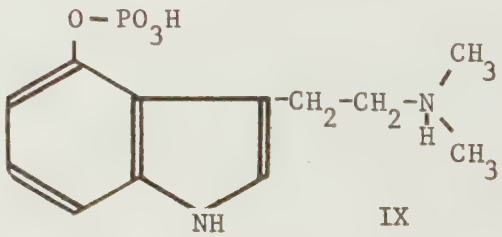
Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25) est une substance de synthèse obtenue à partir de l'acide lysergique, noyau fondamental des alcaloïdes de l'ergot du seigle. Des amides de l'acide lysergique ont été isolés à partir de l'ololiuqui. La structure du LSD 25 est voisine de celle d'un analeptique respiratoire, la coramine (diéthylamide de l'acide nicotinique). Le brome-lysergamide (BOL 148, VI) et le méthyl-lysergamide (UML 491, VII) sont les deux dérivés du LSD 25 envisagés dans ce travail.

122. Dérivés de la tryptamine

La bufoténine (VIII) ou hydroxy-5-N diméthyltryptamine est une substance psychotomimétique répandue chez les animaux (sécrétions de crapaud chinois) et les végétaux (arbustes de la famille des légumineuses et certaines amanites).



VIII

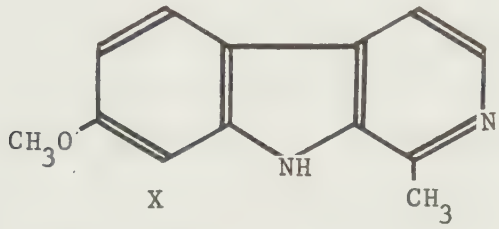


IX

La psilocybine (IX) ou phosphoryloxy-4 N diméthyltryptamine et son correspondant phénolé, isomère de la bufoténine, la psilocine sont isolées à partir de champignons mexicains.

123. Harmine (X)

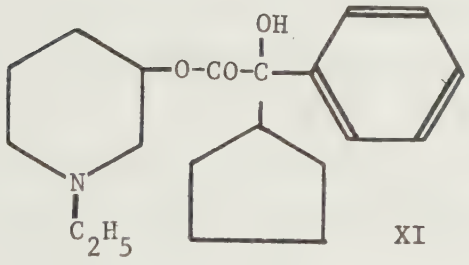
Connue sous le nom de yagéine, elle est extraite à partir de Banisteria caapi et Prestonia amazonicum. Elle est constituée de deux noyaux hexagonaux entourant un noyau pentagonal. L'harmine et ses dérivés (harmaline) sont à rapprocher de la yohimbine et de la réserpine.



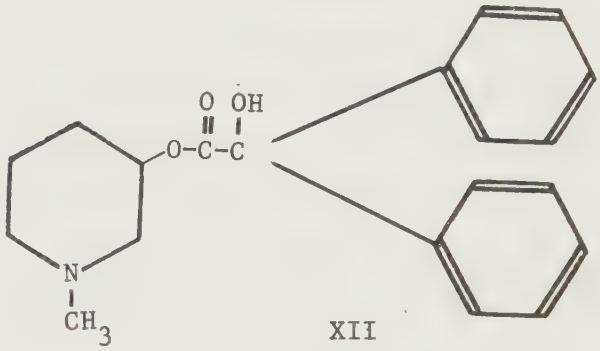
X

2. Psychodysleptiques anti-cholinergiques (ou atropiniques)

Leur structure chimique les rapproche de l'atropine et de la scopolamine.



XI



XII

Ce sont des psychodysleptiques de synthèse, la molécule d'atropine étant prise comme modèle. Ils se divisent :

- en glycolates de pipéridyl (Ditran ou 1-éthyl 3- pipéridyl-cyclopentylphényl glycolate, XI) qui comprennent deux substituants et sont constitués de deux cycles hexagonaux reliés par une fonction ester 0-C0.

- en benzoates de pipéridyl qui ne comprennent qu'un seul substituant (JB 336 ou N méthyl pipéridinol- 3, XII). Chez le rat, le JB 336 induit une réduction du taux d'acétylcholine comparable à celle de la scopolamine ou de l'atropine.

-=-=-=-=-=-

CHAPITRE DEUXIEME

METABOLISME ET EFFETS DE LA MESCALINE

Les premières recherches à caractères scientifiques intéressant les psychodysleptiques ont été réalisées sur le peyote par LEWIN en 1888. En raison de ses effets physiologiques et de la simplicité de sa constitution chimique, la mescaline a été le point de départ de la synthèse de nombreux dérivés. En modifiant le nombre et la position des groupements méthoxy du noyau phényl et la longueur de la chaîne latérale, il est possible d'étudier les relations qui existent entre la structure chimique et le pouvoir hallucinogène des psychodysleptiques. La 3, 4 - diméthoxyphényléthylamine (ou homovératrylamine) a une activité hallucinogène deux fois moindre par rapport à celle de la mescaline. Inversement, la présence d'un radical méthyl en alpha apparente la molécule à celle de l'amphétamine et double son activité (PERETZ et Coll., 111 ; SMYTHIES et SYKES, 134).

La 4- hydroxy 3, 5 - diméthoxyphényléthylamine est sans action et la 4 - benzyloxy 3, 5 - diméthoxyphényléthylamine présente un pouvoir hallucinogène supérieur à la mescaline. Si les modifications réalisées au niveau des groupements méthyl donnent des résultats divers, toute atteinte de la chaîne latérale diminue les effets proprement psychodysleptiques de la mescaline (BLANPIN et Coll., 16).

1. Analogies structurales

L'origine de l'importance attribuée sur le plan pharmacologique et physiologique à la mescaline est double :

- analogie structurale, et parfois d'effets, avec des psychoanaleptiques et des transmetteurs chimiques du système nerveux central.
- présence, dans les urines des schizophrènes, de substances proches de celles issues du catabolisme de la mescaline.

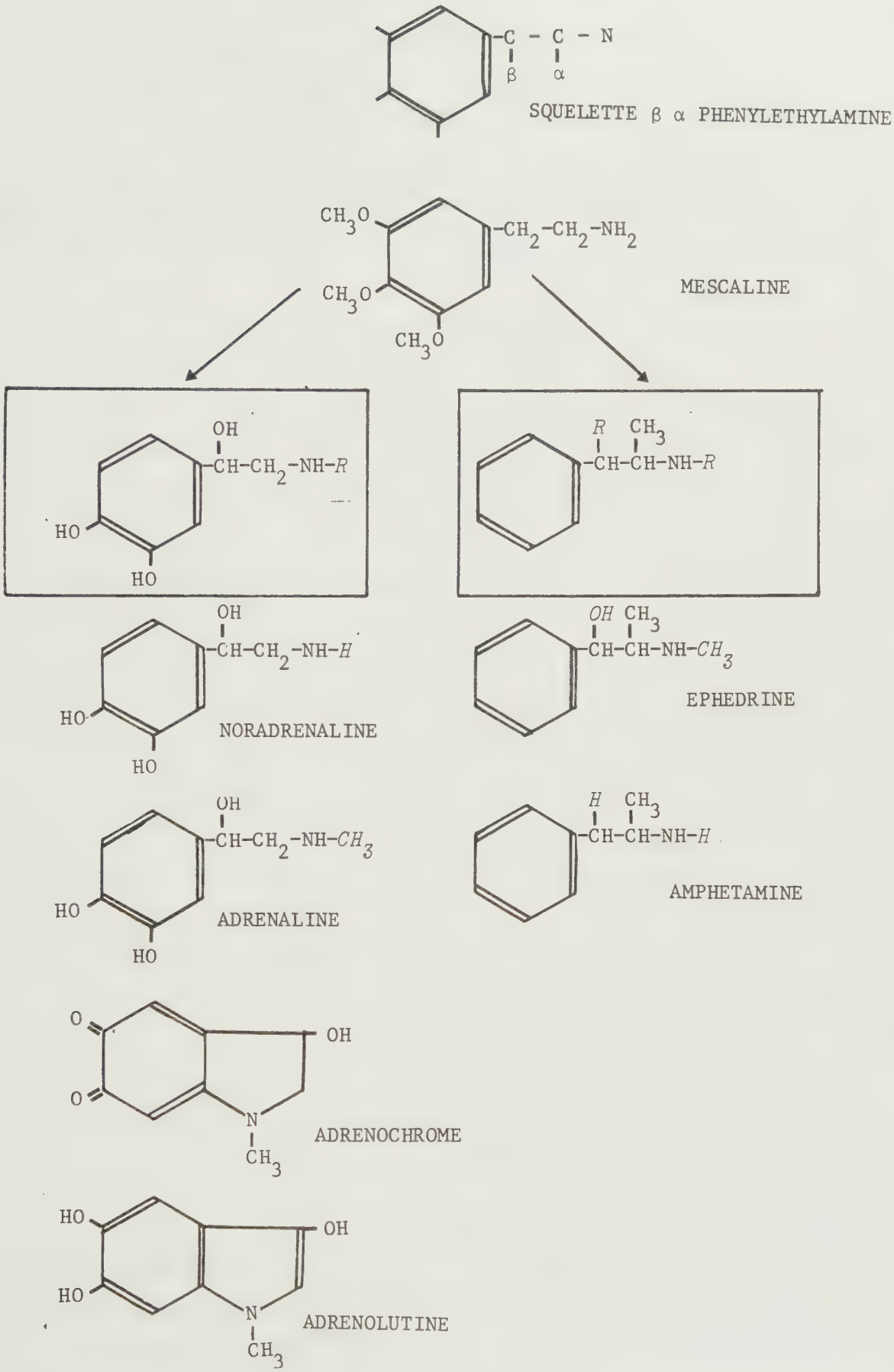


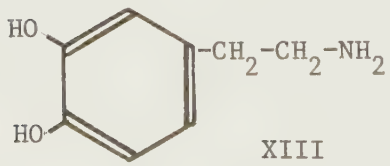
FIGURE 1

ANALOGIES STRUCTURALES DE LA MESCALINE AVEC DES

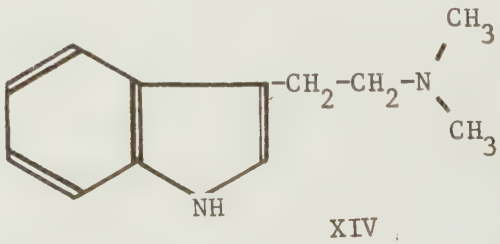
a - La mescaline présente une grande analogie de structure avec l'adrénaline et ses métabolites (adrénochrome et adrénolutine), bien que la chaîne latérale ne soit pas disposée sur le même atome de carbone du cycle hexagonal. Une parenté chimique étroite existe avec la dopamine (XIII), précurseur de l'adrénaline et la sérotonine (II). Parmi les psychotropes, la constitution chimique de l'éphédrine et de l'amphétamine est voisine de celle de la mescaline (Figure 1)

La découverte des propriétés psychodysleptiques de l'adrénochrome a permis de supposer l'existence dans le sang des schizophrènes d'une substance inhibitrice de la conversion de l'adrénochrome en dihydroxyindoles non toxiques (OSMOND et SMYTHIES, 109 ; HOFFER et Coll., 79). Chez l'homme, l'amphétamine induit une psychose (BELL, 13) caractérisée par des hallucinations visuelles et auditives proches des symptômes schizophréniques. Administrée à un patient schizophrène elle aggrave son état.

b - Les analogies d'effets de la mescaline avec la schizophrénie (WOLBACH et Coll., 154) et de structure avec la dopamine, l'adrénaline et la sérotonine sont à l'origine d'hypothèses faisant intervenir les troubles de la méthylation des catécholamines chez les schizophrènes. En effet, leur relation chimique est basée sur un mécanisme commun : la méthylation. De nombreux psychodysleptiques (mescaline, bufoténine, psilocybine, diméthyltryptamine) sont des dérivés 0- méthylés et / ou N - méthylés des neuro-hormones. AXELROD (5) a mis en évidence, au niveau du poumon du lapin, un enzyme qui catalyse la N- méthylation de la 5-HT et de la tryptamine pour former des métabolites à action hallucinogène, respectivement la bufoténine (IX) et la NN - diméthyltryptamine (DMT, XIV). Cet enzyme facilite également la N - méthylation des dérivés de la phényléthylamine, à savoir la mescaline et la dopamine.



XIII



XIV

L'hypothèse d'un excès de méthylation comme source des troubles mentaux est confirmé par :

a - le pouvoir élevé de méthylation de la dopamine qui se transforme en acide 3, 4 - diméthoxyphénylacétique en présence d'une 0 - méthyl transférase (FRIEDHOFF et VAN WINKLE, 63 ; HUSZTI et BORSY, 83) sous l'action d'extraits hépatiques de sujets schizophrènes (TAKESADA et Coll., 144).

b - l'existence de 3, 4 - diméthoxyphényléthylamine dans l'urine des schizophrènes (FRIEDHOFF et VAN WINKLE, 61).

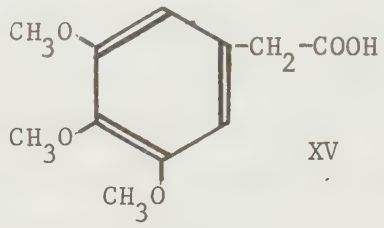
c - l'aggravation clinique des sujets schizophrènes recevant de la L méthionine ou du L tryptophanne, donneurs de radicaux méthyl pour former la bufoténine et la NN - diméthyltryptamine (POLLIN et Coll., 115).

2. Distribution et métabolisme

L'administration intraveineuse ou per os de 20 µg de mescaline chez le chien fait apparaître un taux sanguin dont la courbe d'élimination est biphasique et s'étale sur 6 heures. Son excrétion urinaire augmente parallèlement et reste élevée pendant plus de 24 heures. Après une unique injection de mescaline, sa concentration est maximum au niveau des poumons, du foie et des reins, organes où la quantité de mescaline-oxydase est importante. NEFF et Coll. (108) montrent que, au niveau cérébral, l'élimination de la mescaline est lente. En se basant sur la radio-activité relative des différentes régions cérébrales du chat après injection intraveineuse de mescaline marquée au C^{14}, ils constatent que la substance grise corticale et cérébelleuse, le noyau caudé, le thalamus et les noyaux géniculés latéraux et médians présentent une forte teneur en mescaline. Elle est moindre au niveau de l'hippocampe et de l'hypothalamus. La radio-activité minimum est localisée dans la substance blanche sous-corticale et cérébelleuse, les pédoncules cérébraux et la moelle épinière. La concentration cérébrale en mescaline est une relation linéaire de la dose administrée par voie intrapéritonéale (DENBER et TELLER , 48). Après administration per os de mescaline radio-active, l'homme excrète dans l'urine durant les douze

premières heures 81, 9 % de la dose prescrite dont 26, 2 % sous forme d'acide triméthoxyphénylacétique (TMPA, XV) (CHARALAMPOUS et Coll., 31).

Le catabolisme de la mescaline résulte, comme celui de l'adrénaline et de la sérotonine, d'une oxydation. La mescaline ou 3,4, 5 - triméthoxyphényléthylamine est oxydée en TMPA (SPECTOR, 137).



XV

La voie métabolique probable nécessite une conversion initiale en 3, 4, 5 - triméthoxyphénylthylimine qui est transformée en 3,4, 5 - triméthoxyphénylacétaldéhyde. Ce dernier, oxydé en TMPA (NEFF et Coll., 108 ; FRIEDHOFF et GOLDSTEIN, 62), est retrouvé au niveau cérébral et dans l'urine. L'enzyme responsable de cette oxydation fait partie du groupe des amine-oxydases inhibées par le semicarbazide (HUSZTI et BORSY, 83 ; ZELLER et Coll., 155). C'est une diamine-oxydase (DALY et Coll., 40 ; SPECTOR, 137) ou mescaline-oxydase semblable à l'histamine-oxydase du rein de porc, la spermine-oxydase du plasma de bœuf ou la benzylamine-oxydase du plasma de cheval. La mescaline-oxydase isolée à partir du foie de lapin diffère de la monoamine-oxydase (MAO) par sa sensibilité au cyanure et sa résistance à l'octanol. Il ne serait pas exclu que certaines monoamine-oxydases puissent attaquer la mescaline (STEENSHOLT, 138).

Le pouvoir psychodysleptique de la mescaline est-il dû à l'un de ses métabolites ou à la molécule de mescaline elle-même ? Il est difficile de répondre bien que trois observations soient en faveur de la première hypothèse :

a - la dose active de la mescaline est 5 à 10 fois supérieure à celle du LSD 25

b - chez l'homme, les effets comportementaux ne correspondent pas obligatoirement à la phase de concentration cérébrale maximum

c - la 3,4, 5 - triméthoxyphénylacétaldéhyde produit chez le rat des effets hallucinogènes à des doses inférieures à celles nécessaires

pour la mescaline (FRIEDHOFF et VAN WINKLE, 63).

FISCHER (57) suppose une conversion in vivo de la mescaline en une molécule voisine du LSD 25 dérivant du rapprochement de la mescaline, partiellement déméthylée, avec un composé proche de la tyramine, sérotonine ou adrénaline. En effet la tyramine active, dans le foie de souris, l'incorporation enzymatique de la mescaline sans pour autant affecter la mescaline-oxydase (BLOCK, 19).

3. Symptomatologie mescalinique

La dose active de la mescaline varie selon les espèces, les individus et la fonction étudiée. La DL 50 est voisine de 500 mg/kg/ip chez la souris. Elle modifie l'électroencéphalogramme du lapin à la dose de 1, 1 mg/kg/ iv (BECK et Coll., 11) et sa tolérance dépasse chez le chien 20 mg/kg/iv (BRIDGER et GANTT, 24). D'une façon générale les effets centraux sont obtenus à la dose de 30 mg/kg/ip chez la souris (TRIPOD et Coll., 147) et 50 mg/kg/sc chez le chat (ERNST, 56). Les modifications comportementales obtenues par voie intramusculaire (CHEN et BOHNER, 32) à la dose de 50 mg/kg chez la souris, sont observées à moins de 1 mg/kg chez le chat (RICE et Mc. COLL, 118). Le rat tolère des doses plus élevées (CHOROVER, 33).

Les tableaux I, II et III présentent respectivement les effets comportementaux, électroencéphalographiques, organo-végétatifs et biochimiques de la mescaline chez l'animal. Ils mettent en évidence les points suivants :

a - l'action comportementale globale de la mescaline est discrète à dose non toxique et variable selon l'espèce.

b - les effets électroencéphalographiques se ramènent à une activation corticale à faible dose et une synchronisation corticale accompagnée d'images épileptiformes à dose élevée.

c - sur le plan organo-végétatif, des effets caractéristiques de l'excitation parasympathique et orthosympathique sont observés :

Tableau I

EFFETS COMPORTEMENTAUX DE LA MESCALINE CHEZ L'ANIMAL

Espèces	Doses	Effets	Références
Araignée	1 mg/kg	- Perte du sens de l'organisation de la toile	CHRISTIANSEN (34)
Betta Splendens		- Diminution du nombre des combats	SAXENA (128)
Souris	50 mg/kg/sc ou 30 mg/kg/im	- Excitation (syndrome de grattement) - Agressivité et dépression (injection intracérébrale)	TRIPOD (147), CHEN (3 BOST (22), MAFFII (98 HALEY (70)
	1 à 100 mg/kg/ip	- Facilite la réaction de fuite à la lumière	HANTZ (73)
	20 mg/kg/ip	- Inhibe la réaction de fuite à la lumière	HANTZ (73)
Rat	50 mg/kg	- Atonie (action curarisante)	SCHOPP (129)
	3-5 mg/kg/ip	- Inhibition du comportement induit par l'isolement	UYENO (150)
	4, 02 mg/kg/ip	- Inhibe le comportement dominant lors de la compétition pour la recherche de la nourriture	SCHOPP (129)
	sup. à 300 mg/kg/ip	- Etat d'hostilité et inhibition des réponses conditionnées d'évitement	COURVOISIER (36)
	25 µg/kg/ip	- Dépression et facilitation du conditionnement d'évitement	SMYTHIES (133) FREEDMAN (59)
Lapin	6 mg/kg/sc	- Réactions agressives aux stimulus visuels	ASSAEL (4)
	75 mg/kg	- Alerte, rigidité posturale, hypomotilité	BARAN (7)
	20 mg/kg	- Inhibition du conditionnement discriminatoire au son	BARAN (7)
Chat	1 mg/kg (vent. cereb.)	- Hyperexcitation	RICE (118)
	50 mg/kg/sc	- Syndrome rigide hypokinétique	ERNST (56)
	25 mg/kg/ip	- Léthargie, incoordination motrice	NEFF (108)

Tableau II

EFFETS ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES

DE LA MESCALINE CHEZ L'ANIMAL

èces	Doses	Effets	Références
	75 mg/kg	- Activation corticale et trains d'ondes (3 c / s) en occipital ; disparition du rythme théta hippocampique	BARAN (7)
	200 mg/kg	- Synchronisation générale	BARAN (7)
	20 mg/kg/iv	- Réaction d'éveil inhibée par la section colliculaire	TAKEO (143) STEINER (139)
pin	Applications locales sur gyrus ectosylvien	- Rythme rapide de bas voltage ; épileptogène	MISON-CRICHEL (101)
	20 mg/kg/iv	- Facilitation de l'activité évoquée avec relation dose - effet	SMYTHIES (132)
	6 mg/kg/sc	- Sans action	ASSAEL (4)
nat	20 mg/kg	- Déprime l'activité amygdalienne	EIDELBERG (54)

Tableau III

EFFETS ORGANO-VEGETATIFS ET BIOCHIMIQUES

DE LA MESCALINE CHEZ L'ANIMAL

A - EFFETS ORGANO-VEGETATIFS			
Espèces	Doses	Effets	Références
Rat		- Bradycardie	FISCHER (58)
Lapin	25 mg/kg/iv	- Hypotension parfois suivie d'hypertension	MONNIER (102)
	3-30mg/kg/sc	- Hyperthermie avec relation dose - effet	BATCHOLD(8), JACOB(8
Chat	20 mg/kg/ip	- Défécation, miction, salivation, mydriase, horripilation, vomissement	NEFF (108)
B - EFFETS BIOCHIMIQUES			
Rat	70 mg/kg/ip	- Hyperglycémie	FISCHER (58)
	15-50 mg/kg/ip	- Augmentation du taux cérébral en phosphocréatine et en ATP. Concentration en phosphore inorganique inchangée	LEWIS (96)
	20 mg/kg/ip	- Augmentation de la concentration cérébrale en sérotonine	FREEDMAN (60)
	24 mg/kg/iv	- Mescaline potentialise les effets de l'histamine. Baisse de l'histaminémie	CARLINI (27), WASER (15
		- Inhibition des pseudocholinestérases : sans action sur la cholinestérase des érythrocytes	WEGMANN (152)
		- Augmentation du taux d'acides gras libres plasmatiques	HOLLISTER (81)
Lapin	6 mg/kg/sc	- Glycémie inchangée	ASSAEL (4)

vomissement, défécation, miction, salivation, horripilation, mydriase, hyperthermie et élévation du niveau métabolique général.

d - sur le plan biochimique, soulignons l'augmentation de la teneur en ATP et sérotonine cérébrales parfois observée.

4. Pharmacologie de la mescaline

De par leurs effets cliniques comparables, la mescaline, le LSD 25 et leurs dérivés forment un ensemble homogène. L'existence d'une tolérance directe et croisée entre le LSD 25 et la mescaline (WOLBACH et Coll., 154) chez l'homme et l'animal en est la confirmation. De même, l'administration par voie intraventriculaire d'atropine et de scopolamine, substances anti-cholinergiques respectivement dépressive et stimulante du système nerveux central, antagonise les effets parasympathiques à la fois de la mescaline et du LSD 25 (ELDER et DILLE, 55).

La néostigmine, substance anti-cholinestérasique, inhibe les effets curarisants de la mescaline chez le chien (SCHOPP et Coll., 129). Elle prévient, au niveau cérébral, le pouvoir anti-cholinestérasique de la mescaline et de la chlorpromazine chez le rat.

Les dépresseurs du système nerveux central modifient non seulement les symptômes consécutifs à l'injection de mescaline mais également de LSD 25 (CHOROVER, 33). Administrés curativement ou préventivement, ils inhibent les réactions de grattement induites par la mescaline (50 mg/kg) chez la souris. Une injection unique de chlorpromazine suffit à inhiber les troubles comportementaux de la mescaline ; à l'inverse, un traitement chronique est nécessaire pour altérer l'action comportementale du LSD 25. Trente minutes avant l'injection intraventriculaire de mescaline (1 mg/kg) chez le chat vigile, 2 mg/kg de chlorpromazine réduisent les incidences parasympathiques, somato-motrices et comportementales de cette dernière. Les effets sympathiques, les convulsions et l'ataxie mescaliniques ne sont pas modifiés (CHOROVER, 33).

Le barbital (100 mg/kg/ip) aggrave le syndrome de grattement mescalinique chez la souris tout en inhibant les crises toniques consécutives à l'administration de pentétrazol. La bénactyzine, neuroplégique anti-cholinergique, s'oppose aux effets organo-végétatifs, somato-moteurs et comportementaux de la mescaline administrée par voie intramusculaire chez la souris et intraventriculaire chez le chat vigile. Il n'en est pas de même pour le méprobamate : sans action sur les effets convulsivants et ataxiques de la mescaline, il inhibe les crises convulsives provoquées par le pentétrazol, la strychnine ou l'électrochoc. La mescaline abaisse le seuil de convulsion à la strychnine chez le rat (CHOROVER, 33).

COURVOISIER et JULOU (36) administrent la mescaline à des rats entraînés à grimper sur un mât sous la stimulation indirecte d'une sonnerie précédent la stimulation directe d'un choc électrique ("Pole climbing test"). Elle déconditionne le rat conditionné sans, comme c'est le cas pour la chlorpromazine, la réserpine et la sérotonine, rendre l'animal insensible au son par incapacité physique. L'inhibition par la mescaline de la réponse conditionnée d'évitement n'est pas dûe à une action dépressive intense mais à un phénomène hallucinatoire et de désorientation psychique. Le rétablissement du conditionnement d'évitement par administration de chlorpromazine est un argument supplémentaire dans le sens d'une action cérébrale.

Le LSD 25 et le 5 - hydroxytryptophanne prolongent la durée des phases de sommeil paradoxal chez l'homme (MUZIO et Coll. ,105). Chez le lapin (ASSAEL et Coll., 4), un prétraitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) serait nécessaire pour déceler une altération du pattern électroencéphalographique normal après mescaline.

De par son action déplétive sur les taux de noradrénaline et de sérotonine les interférences éventuelles existant entre la réserpine et les psychodysleptiques ont été recherchées. A l'inverse de la chlorpromazine, la réserpine potentialise ou ne modifie pas les effets du LSD 25 sur les réflexes conditionnés (WINTER et FLATAKER, 153). Elle antagonise les

composantes parasympathiques, les tremblements et les perturbations comportementales provoquées par la mescaline. Une dose unique de réserpine 24 ou 48 heures après le LSD 25 augmente chez l'homme les troubles hallucinatoires et la mydriase (FREEDMAN, 60) ; inversement le LSD 25 masque les effets sédatifs de la réserpine (BRODIE et Coll., 25).

Si le prétraitement par l'iproniazide modifie l'activité électrique corticale spontanée induite par la mescaline chez le lapin vigile, il ne modifie pas l'absence d'effet de la mescaline sur la glycémie et le taux urinaire d'acide 5 - hydroxyindolacétique. La mescaline, comme le LSD 25 et l'amphétamine, présente une action inhibitrice au niveau des synapses cérébrales au même titre que l'adrénaline et la sérotonine (MARAZZI et HART, 100). L'action préventive de la chlorpromazine et de la réserpine vis à vis de cette propriété des psychodysleptiques confirme son importance dans la genèse des phénomènes hallucinatoires.

5. Conclusions

A la suite de ce bref rappel bibliographique, deux constatations d'ordre général s'imposent :

a - Les effets centraux de la mescaline et du LSD 25 paraissent fonction de l'espèce animale envisagée : en effet, leur administration peut être suivie de symptômes aussi opposés que l'endormissement électro-encéphalographique et / ou comportemental et l'état d'hyperagressivité prononcée.

b - Les médicaments à action biochimique marquée modifient significativement l'ensemble des effets des psychodysleptiques étudiés.

Bien que l'objet de notre travail ait été précédemment fixé, rappelons simplement que nous nous proposons d'étudier les effets de la mescaline par rapport à d'autres substances hallucinogènes de structure indolique (LSD 25 et ses dérivés) ou de nature anti-cholinestérasique (Atropine, JB 336). Dans ce sens nous envisagerons :

- d'une part, l'influence des relations établies entre le milieu ambiant et l'animal sur la symptomatologie hallucinatoire

- d'autre part, les problèmes biochimiques en liaison avec les aspects comportementaux et organo-végétatifs de l'action des psychodysleptiques indoliques.

- enfin, l'étude des effets de la mescaline et du LSD 25 réalisée simultanément aux niveaux central et périphérique devrait permettre de déterminer le degré d'interdépendance de ces deux niveaux dans le développement d'un comportement hallucinatoire.

-=-=-=-=-=

DEUXIEME PARTIE

METHODOLOGIE

CHAPITRE I : ANALYSE DE L'ACTIVITE COMPORTEMENTALE

1. Etudes comportementales chez la souris
    - 11. Actographie
    - 12. Effet de groupe dû à l'amphétamine
2. Polygraphie
    - 21. Polygraphie comportementale
    - 22. Techniques neuro-physiologiques
        - 221. Nature des électrodes réceptrices
        - 222. Dérivation de l'électrogramme cérébral
            - 2221. Technique d'implantation des électrodes chez le rat
            - 2222. Technique d'implantation des électrodes chez le lapin et le chat
        - 223. Préparations spinales et démyélées
        - 224. Préparations "cerveau isolé"
        - 225. Activités évoquées et stimulation électrique sous-corticale

CHAPITRE II : DETERMINATION DE L'ACTIVITE ORGANO-VEGETATIVE

1. Hyperthermie expérimentale chez le lapin
2. Motricité des muscles lisses

CHAPITRE III : ANALYSES BIOCHIMIQUES

1. Concentration cérébrale en sérotonine
2. Concentration en catécholamines tissulaires
3. Activités monoamine-oxydasique et acétylcholinestérasique

Au cours de notre expérimentation nous avons été conduit à envisager les effets des psychodysleptiques sur des espèces aussi différentes que la souris, le rat, le lapin, le chat et le chien.

CHAPITRE PREMIER

ANALYSE DE L'ACTIVITE COMPORTEMENTALE

Les conditions d'élevage choisies au laboratoire sont les suivantes : température de 20-25 °C et alternance lumière - obscurité 12/12 heures. Dès son arrivée au laboratoire chaque animal subit, préalablement à toute expérimentation, une période d'adaptation de quinze jours. Souris, rats et lapins disposent ad libitum de nourriture et d'eau. Les chats et les chiens reçoivent un repas journalier à 19 heures et disposent de lait et d'eau à volonté.

1. Etudes comportementales chez la souris

Elles comprennent l'enregistrement de l'activité motrice spontanée de la souris et l'étude de l'effet de groupe induit par l'amphétamine.

11. Actographie

Les animaux sont enfermés dans des cages individuelles suspendues à un tambour de Marey de faible sensibilité, relié à un deuxième tambour de Marey de grande sensibilité qui inscrit les mouvements de la cage sur noir de fumée. Toute perturbation des tracés par l'activité exploratrice est évitée en plaçant les animaux dans leur cage trente minutes avant l'injection de toute substance. Les enregistrements ne débutent que vingt minutes après celle-ci. Ils sont poursuivis pendant soixante minutes aux mêmes heures de la journée, tout au long de l'expérience.

Chaque série expérimentale nécessite un total de 18 souris. Elle est étalée sur 4 jours de façon à comparer, pour une même dose, l'action de la mescaline seule et 4 heures puis 24 heures après l'injection de réserpine. Le protocole suivant a été adopté :

PREMIER JOUR : Actographie simultanée de six souris dont quatre ont reçu la mescaline et deux le sérum physiologique. Il est ainsi observé le syndrome d'excitation motrice induit par la mescaline.

DEUXIEME JOUR : Actographie de six nouvelles souris vingt minutes après la réserpine. Quatre heures plus tard, nouvel enregistrement de l'activité des six souris réserpinées dont quatre ont reçu la mescaline et deux le sérum physiologique vingt minutes plus tôt.

TROISIEME JOUR : Six nouvelles souris traitées par la réserpine sont mises en enregistrement.

QUATRIEME JOUR : Vingt quatre heures après l'injection de réserpine, quatre des six souris réserpinées reçoivent la mescaline, les deux autres du sérum physiologique.

La présence, lors de chaque enregistrement, de deux souris témoins recevant du sérum physiologique à la place de la mescaline permet d'écarter d'éventuelles variations spontanées de l'excitabilité dans le temps. Deux séries principales d'expériences ont été réalisées : la première avec une dose importante de mescaline (100 mg/kg), la seconde avec une dose moindre de mescaline (30 mg/kg). La réserpine est employée à la posologie de 5 mg/kg.

Du fait de l'action excitante de la mescaline, l'activité motrice des souris a été chiffrée en mesurant la durée (en minutes) des périodes de repos observées sur l'enregistrement actographique.

12. Effet de groupe dû à l'amphétamine

La toxicité de l'amphétamine chez l'animal de laboratoire est fonction de diverses conditions expérimentales. En particulier, chez les souris groupées, elle est supérieure à celle déterminée chez les souris isolées. Cet effet de groupe se traduit sur le comportement par une hyperexcitabilité prolongée : inquiets, les animaux se mettent brusquement à courir et sauter en criant, s'arrêtent et se dressent en position de "boxeur", présentent des crises convulsives violentes. Ce comportement se termine par la mort de un ou plusieurs animaux (DELPHAUT, 44).

Le protocole expérimental se ramène à l'étude du pourcentage de mortalité obtenu chez 600 souris Swiss et NMRI mâles de 23 à 25 g, isolées et groupées par trois dans des cages de 9 x 9 x 9 cm. Etant donné l'influence probable (HARDINGE et PETERSON, 74), mais controversée (HAROLD et GEORGE, 75) de la température centrale sur la toxicité amphétaminique, les animaux sont maintenus à la température constante de 23°C. La mortalité est calculée sur 3 heures et 18 heures. Chaque souris reçoit 20 mg/kg/ip de sulfate d'amphétamine. La protection contre la toxicité de groupe de l'amphétamine est réalisée par 1 mg/kg/ip de réserpine administrée 2 heures auparavant. Les doses respectives de LSD 25, mescaline et JB 336 sont : 10 ou 150 µg/kg/ip, 30 ou 100 mg/kg/ip et 10 mg/kg/ip. La recherche de l'inhibition de l'action protectrice de la réserpine vis à vis de l'effet de groupe dû à l'amphétamine est réalisée par administration des trois substances précédentes une heure avant la réserpine, i. e. trois heures avant l'amphétamine.

2. Polygraphie

L'action des psychodysleptiques a été étudiée simultanément sur le plan comportemental et électrophysiologique.

21. Polygraphie comportementale

Les enregistrements ont été effectués soit en ambiance normale, soit dans une cabine à sonorité contrôlée (28 à 53 dB), thermostatée à 23 °C

et de luminosité constante. Après habituation (8 jours), les activités électriques cérébrale, musculaire, oculaire, cardiaque et respiratoire sont stables. Les enregistrements sont réalisés sur un polygraphe ALVAR (type Reega VIII). Le comportement de la préparation est surveillé par télescopie: chaîne de télévision en circuit fermé (GRUNDIG) couplée à un appareil de photographie (ROBOT ROYAL 24) enregistrant le comportement de l'animal à raison d'une prise de vue toutes les deux minutes.

22. Techniques neuro-physiologiques

221. Nature des Electrodes réceptrices

L'ACTIVITE ELECTRIQUE CEREBRALE est dérivée par deux types d'électrodes :

a - Les électrodes corticales utilisées chez le chat et le lapin sont des vis de laiton argenté de 8 mm de longueur et 5/10 de mm de diamètre à leur extrémité. Le dépôt d'une fine couche d'argent évite pendant un laps de temps suffisant tout phénomène de polarisation par oxydation de l'électrode. L'activité électrique des bulbes olfactifs du lapin est enregistrée par des électrodes semblables. Les rats reçoivent soit de petites vis d'acier inoxydable de 2 mm de longueur et 2/10 de mm de diamètre à leur extrémité, soit des fils d'argent de 200 microns de diamètre.

b - Les électrodes profondes sont constituées de trois fils torsadés en acier à 21 p. 100 de Ni-Cr émaillés et enrobés d'une double couche de polyvinyle ; la pointe de l'électrode est coupée en biseau et dénudée au niveau de sa section.

LES ELECTRODES OCULAIRES sont identiques à celles utilisées pour l'enregistrement cortical : fixées à l'os sur les bords supérieur et externe de l'œil, elles dérivent les mouvements horizontaux.

L'ELECTROMYOGRAMME est recueilli soit par des agrafes fixées dans les muscles cervicaux supérieurs de part et d'autre du plan sagittal de l'animal, soit par des fils d'acier émaillé dont la partie distale, dénudée et recourbée, est enfoncée dans la masse musculaire cervicale à l'aide d'un

trocart retiré après ancrage de l'électrode.

L'ELECTROCARDIOGRAMME est dérivé par deux fils d'acier inserrés à demeure sous la peau de part et d'autre du cœur.

LE PNEUMOGRAMME est dérivé soit à partir des deux électrodes cardiaques en utilisant une constante de temps élevée (0, 7 seconde) soit avec un pont de Wheastone miniaturisé. La résistance variable est une jauge de contrainte fixée à la peau en région thoracique ou une fine lamelle de caoutchouc au graphite.

222. Dérivation de l'électrogramme cérébral

Chaque intervention est réalisée sous anesthésie générale au pentobarbital sodique (NEMBUTAL,ND). L'animal reçoit, vingt quatre heures avant, 200. 000 unités de pénicilline retard (EXTENCILLINE, ND). Les soins post-opératoires comprennent une deuxième injection de pénicilline retard (200. 000 unités) en fin d'intervention et l'application locale régulière d'un antibiotique (THIAZOMIDE) pendant soixante douze heures.

2221. Technique d'implantation des électrodes chez le rat

L'animal est maintenu dans l'appareil stéréotaxique de HORSLEY - CLARKE par deux barres auriculaires et une barre d'insertion dentaire. Après mise à nue de la boîte crânienne, les crêtes frontales et occipitales sont dégagées et percées de part en part à l'aide d'une fraise de dentisterie n° 00. Un fil de laiton est introduit dans les orifices et constitue un entrecroisement au milieu du crâne ; les deux chefs se trouvant en arrière de la tête. Le plan frontal zéro contient les barres auriculaires et passe par le lambda. Les électrodes, des fils d'argent de 200 µ, sont placées stéréotaxiquement (LIBAUDAN-LETOUZE, 97), après craniotomie et sous contrôle radiographique selon les coordonnées F +11, L 2 pour le cortex moteur et F + 2, L 2, 5 pour le cortex sensitif visuel. Une fine couche de résine acrylique autopolymérisable (FORTACRYL, ND) est étendue pour immobi-

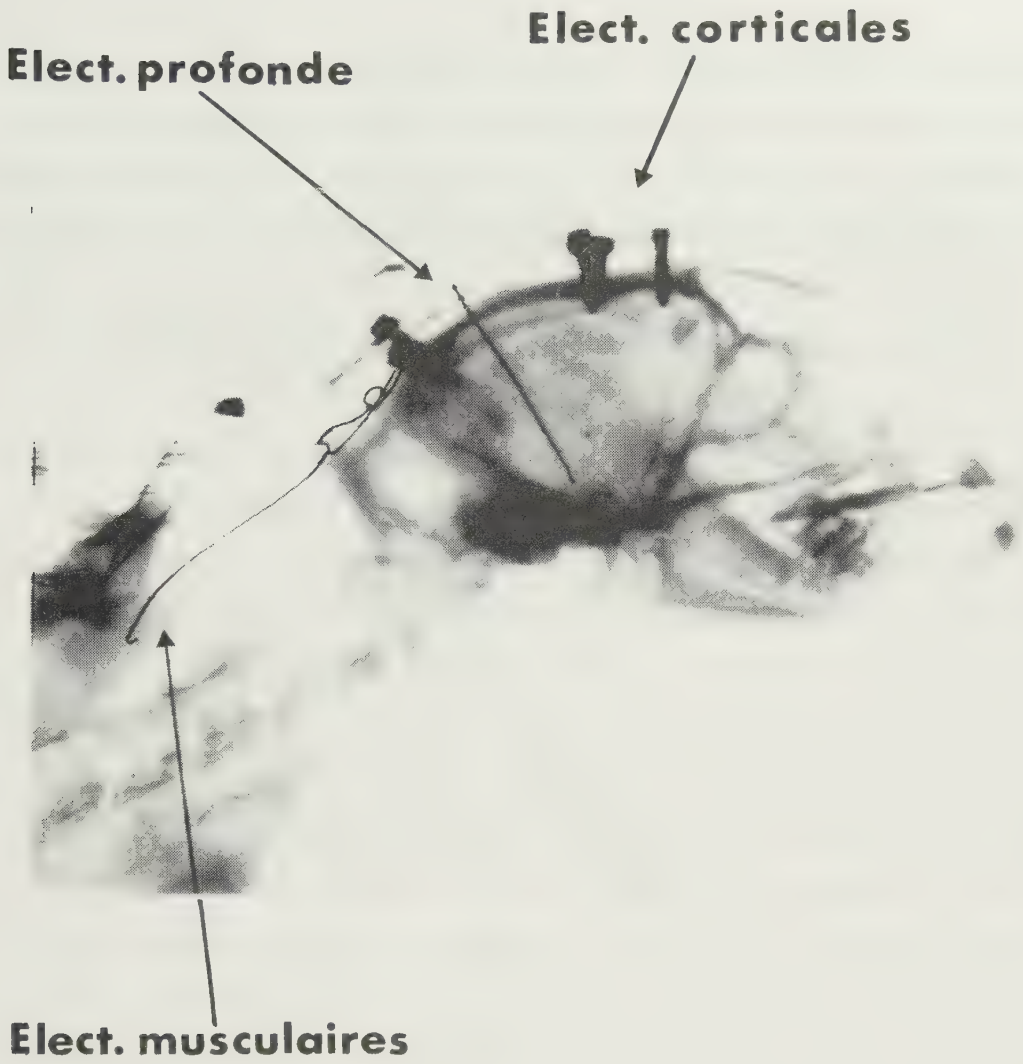


FIGURE 2

ASPECT RADIOGRAPHIQUE DU CRANE D'UN CHAT

APRES MISE EN PLACE DES ELECTRODES

On observe la masse cérébrale où sont implantées les électrodes corticales (vis de laiton argenté), une électrode profonde (fil d'acier à 21 p. 100 de NiCr émaillé). Les électrodes musculaires (fil d'acier émaillé) sont ancrées dans les muscles cervicaux supérieurs (à gauche sur la photographie).

liser et isoler les électrodes. Le fil de laiton est tendu, sur le ciment acrylique durci et noyé dans une nouvelle couche de FORTACRYL. Les électrodes corticales, musculaires et cardiaques sont reliées à un micro-connecteur noyé dans le FORTACRYL. L'implantation de fins fils d'argent permet de dériver une activité électrocorticographique très pure, mais présente, par rapport aux vis, l'inconvénient d'une plus grande fragilité.

2222. Technique d'implantation des électrodes chez le lapin et le chat

La localisation exacte de la masse cérébrale, l'épaisseur de la boîte crânienne et la position des électrodes sont déterminées par un examen radiologique crânien pré- et post-opératoire (Figure 2). L'intervention consiste dans un premier temps à inciser et dégager le plan cutané, puis à l'aide d'une rugine, écarter le périoste. La boîte crânienne est nettoyée par du sérum salé hypertonique (9 p. 100). Dans un second temps les électrodes corticales et profondes sont disposées stéréotaxiquement.

Chez le lapin le système de coordonnées décrit par MONNIER et GANGLOFF (103) a été utilisé. Le plan frontal zéro (F. 0) correspond à la suture fronto-pariétale et, perpendiculairement au précédent, le plan sagittal zéro contient la suture sagittale (L. 0). Le plan horizontal zéro (H. 0) est représenté par la surface du crâne.

- Coordonnées des électrodes épidurales (en mm)
  - . motrices F - 2 ; L 4
  - . sensitives visuelles F - 4 ; L 2
  - . olfactives F + 17,5 ; L 1,5
- Coordonnées des électrodes sous corticales (en mm)
  - . hippocampe dorsal F - 4 ; L 4 ; H - 5,5
  - . hippocampe ventral F - 4,5 ; L 2 ; H - 11,5

Pour le chat, le système de coordonnées de SNIDER et NIEMER (135) a été adopté. Les coordonnées sont fournies par rapport au plan frontal zéro (F. 0) qui contient les barres auriculaires et le plan horizontal (H. 0) de FRANCFORT situé 10 mm au dessus du plan horizontal de HORSLEY-CLARKE

(contient la ligne inter-auriculaire) . La lettre H est suivie du signe (-) pour les structures localisées au dessous du plan de FRANCFORT et (+) pour celles localisées au dessus de ce plan de référence. Les coordonnées sont précédées de la lettre A ou P selon qu'elles sont situées en avant ou en arrière du plan F. 0 .

- Coordonnées des électrodes épidurales (en mm)
  - . motrices A 5 ; L 3
  - . sensitives visuelles P 13 ; L 7, 5
- Coordonnées des structures sous corticales explorées (en mm)
  - . hippocampe ventral A 5 ; L 15 ; H - 2
  - . hippocampe dorsal A 3 ; L 6, 5 ; H + 8
  - . noyau géniculé latéral A 3 ; L 10 ; H + 5

Fixées après trépanation, les électrodes sont isolées dans un ciment acrylique. Elles sont reliées à un connecteur à 9 plots enfermé dans un petit sac de cuir fixé sur le dos de l'animal.

Chaque animal est porteur d'électrodes corticales (cortex sensitif et moteur) et profondes (hippocampe et hypothalamus), musculaires, cardiaques, oculaires, olfactives et digestives (positionnées sur l'estomac et le long du tractus intestinal). Le comportement global et l'activité électrique cérébrale sont stables une huitaine de jours après l'intervention. Chaque animal est enregistré pendant trois semaines à un mois.

223. Préparations spinales et démyélées

La moelle épinière est sectionnée en C_4 (préparation aiguë) ou en D_2 (préparation chronique). La section est réalisée sous anesthésie générale au pentobarbital sodique. L'animal, maintenu stéréotaxiquement, est placé de sorte que la colonne vertébrale fasse saillie dans la région du cou. Après désinsertion des muscles cervicaux supérieurs et inférieurs, la colonne vertébrale est mise à nue. Un petit volet osseux est dégagé et la dure mère incisée longitudinalement dans le plan médian. La section médullaire est effectuée à l'aide d'une spatule chauffée à blanc : ceci permet une section totale et une réduction des risques d'hémorragie. Si elle est réalisée près de

la région bulbaire (C_4), l'animal est préalablement mis sous respiration artificielle. La destruction complète de la moelle, associée à la section, est réalisée par introduction d'une tige métallique souple dans le canal vertébral à partir de la région coccygienne jusqu'au niveau de la section.

La survie (de 4 à 10 jours) des préparations (chat ou lapin) spinales ou spinales et démyélées nécessite le maintien de l'animal dans une atmosphère thermostatée (30-32°C), humide et de luminosité modérée, une alimentation par sonde gastrique, l'élimination des fècès et de l'urine par palpation manuelle et la suppression de tout stimulus stressant.

224. Préparations "cerveau isolé"

La décérébration réalisée sous anesthésie générale à l'éther, complétée par une injection de triodo-méthylate de gallamine (FLAXEDIL, ND ; 4 mg/kg/iv), présente les principaux temps opératoires suivants :

a - isolement des carotides qui seront clampées lors de la trans-section, et mise en place d'un lien avec nœud de cabestan au niveau de l'espace axo-atloïdien en vue d'un serrage des artères vertébrales.

b - fixation de la tête dans l'appareil stéréotaxique de HORSLEY-CLARKE et trépanation fronto-occipitale exactement en avant de la tente du cervelet

c - ouverture de la dure-mère, et soulèvement des hémisphères occipitaux. La section inter-colliculaire est réalisée par descente d'une spatule selon un plan faisant un angle de 60° avec l'horizontale, les artères carotides et vertébrales étant clampées.

225. Activités évoquées et stimulation électrique sous-corticale

Les potentiels corticaux visuels sont évoqués par une stimulation lumineuse intermittente (S. L. I.) : fréquence de 1 cycle/2 secondes. La brillance et la durée (1/100 de seconde) des éclats sont fixes. La distance source lumineuse-organe récepteur de l'animal est fixée à 30 cm afin de se trouver dans la zone de saturation physiologique. L'activité corticale est évoquée par une stimulation controlatérale et recueillie soit en dérivation bipolaire sur un polygraphe ALVAR à scripteur sur papier soit en dérivation unipolaire à

l'aide d'un oscilloscope RACIA dont le balayage est synchronisé avec l'émission des éclats. Une caméra permet de filmer l'écran en superposant dix potentiels consécutifs. Quelques gouttes d'atropine (sol. à 0,1 mg/ml), administrées en collyre, maintiennent le diamètre pupillaire constant.

La stimulation électrique des structures sous-corticales est réalisée par l'intermédiaire de macro-électrodes profondes reliées à un générateur d'impulsions sinusoïdales (METRIX, BFV 814).

- = - = - = - = -

CHAPITRE DEUXIEME

DETERMINATION DE L'ACTIVITE ORGANO-VEGETATIVE

1. Hyperthermie expérimentale chez le lapin

Les essais sont effectués sur des séries de 10 lapins mâles adultes maintenus à température voisine de 20°C dans une ambiance à sonorité contrôlée. La température rectale est mesurée à l'aide de sondes à thermistance laissées à demeure et reliées à un scripteur ELLAB 28 à 6 pistes simultanées. Les produits sont dissouts dans un solvant aqueux apyrogène.

2. Motricité des muscles lisses

L'activité motrice et / ou électrique de la musculature lisse à été envisagée à divers niveaux : bronches, paroi gastrique et intestinale, vaisseaux.

a - La contractilité des muscles bronchiques du cobaye est explorée chez l'animal entier selon une méthode expérimentale décrite par RUCKEBUSCH et Coll. (121). Réalisée sous anesthésie profonde au chloralose uréthane, elle consiste à dériver une partie de l'air pulsé par une pompe à respiration artificielle dans le système pulmonaire, vers un système élastique placé dans un récipient étanche relié à une capsule de Marey. In vitro la motricité bronchique a été étudiée selon la technique de CASTILLO et DE BEER (29). La trachée est prélevée et sectionnée en une douzaine d'anneaux connectés en série par du fil de lin. La chaîne est placée dans une cuve à organe isolé thermostatée à 37°C et immergée dans une solution de VAN DYKE-HASTINGS oxygénée (en millimoles/litres : Na^+ 144 ; K^+ 6.2 ; Mg^+ 1 ; Ca^{++} 0.53 ; Cl^- 122 ; HCO_3^- 30 ; H_2PO_4 1).

b - L'activité mécanique de fragments d'intestin isolés (duodénum de rat et iléon de cobaye) est étudiée selon la méthode de MAGNUS (99). Après décapitation et laparotomie médiane, un fragment d'intestin de 2 cm est prélevé. Une des extrémités est fixée à un tube de verre formant crochet. L'autre est reliée au levier inscripteur d'un myographe isotonique. Le morceau d'intestin est immergé dans 50 ml de solution oxygénée de TYRODE maintenue à 37°C.

c - La dérivation, chez l'animal éveillé, de l'activité électrique du tractus gastro-intestinal nécessite la fixation transpariétale d'électrodes de 100 microns de diamètre, en acier à 21 % de Ni-Cr émaillé et enrobé d'une double couche de polyvinyle (RUCKEBUSCH et Coll., 127). La répartition des électrodes diffère en fonction de l'espèce animale. Cependant, dans la majorité des cas, elle a été la suivante au niveau gastrique : cardia, petite et grande courbure de l'estomac, antre pylorique et pylore. Les électrodes intestinales sont situées au niveau du bulbe duodénal (entre 3 et 5 cm du pylore), du jéjunum et de l'iléon (10 à 20 cm en avant de la valvule iléo-cæcale). Après tunnellisation, les électrodes laissées à demeure sont extériorisées en région rétro-scapulaire pour le lapin et le chat, ventrale pour le chien.

d - La tension artérielle du lapin et du chien anesthésiés est enregistrée sur noir de fumée avec un manomètre de LUDWIG . Pour le rat, nous avons adopté soit l'enregistrement sur noir de fumée par un manomètre de CONDON soit l'étude simultanée de l'électrocardiogramme et des oscillations systoliques avec un enregistreur sur papier CARDIOVAR par l'intermédiaire d'un capteur de pression (BAROVAR).

-=-=-=-=-=-

CHAPITRE TROISIEME

ANALYSES BIOCHIMIQUES

1. Concentration cérébrale en sérotonine

La sérotonine est extraite du cerveau de rats "Wistar" selon la technique d'AMIN et Coll. (3). Après décapitation et prélèvement rapide, l'encéphale (moins les bulbes olfactifs, l'hypophyse et le cervelet dont le taux en sérotonine est faible) est broyé dans l'acétone à raison de 20 ml de solvant par gramme de tissu. Après 30 minutes d'incubation le broyat est filtré. Le résidu, repris une deuxième fois par 20 ml d'acétone par gramme de tissu, est laissé en incubation 30 minutes. Après filtration, le broyat est rincé avec 5 ml d'acétone. L'ensemble du filtrat est évaporé sous vide à 35°C : il contient la sérotonine et une très faible quantité de substance P. Le résidu est repris par 1 ml d'eau bi-distillée puis à deux reprises par l'éther (10 ml) pour éliminer les lipides. La phase aqueuse est évaporée sous vide et l'extrait est repris par 1 ml de chlorure de sodium à 9 p. 1000.

Une méthode de dosage biologique reposant sur l'extrême sensibilité des cornes utérines de rates en œstrus (injection d'œstradiol, 120 µg/kg/im 24 heures avant la décapitation) à la sérotonine a été adoptée.

Un fragment de corne utérine long de 2 cm environ est placé dans une solution de Tyrode modifiée (Ca^{++}, 0, 05 g/l ; CO_3H Na, 0, 5 g/l ; glucose , 0, 5 g/l), oxygénée et dont la température est maintenue constante à 30°C.

La basse température et la concentration réduite de calcium suppriment partiellement les contractions spontanées importantes. Les essais sont effectués de 5 en 5 minutes par dépôt de 0, 2 ml d'extrait à tester dans la cuve (50 ml) à organe isolé. La sensibilité de l'utérus est de l'ordre de 0, 05 à 0, 1 ug de sérotonine. La présence d'atropine (1 mg/l) est nécessaire pour éliminer l'action contracturante d'éventuels composés à affinités cholinergiques sur le muscle utérin.

2. Concentration en catécholamines tissulaires

La technique de CHANG (30) a été utilisée. Afin d'obtenir la sensibilité et la sélectivité désirées les catécholamines sont transformées en leurs dérivés substitués trihydroxyindol. Elles sont en premier lieu séparées de l'urine par adsorption sur alumine à pH 7,5 puis éluées par l'acide acétique et converties en adrénochrome et noradrénochrome dont la fluorescence est instable. En milieu alcalin les quinones prennent une structure phénolique dont la fluorescence est stable.

Après extraction les catécholamines sont oxydées par l'iode en présence d'EDTA. La fluorescence de l'adrénaline est lue immédiatement : activée à 410 nm, l'adrénaline est fluorescente à 500 nm. La fluorescence de la noradrénaline est lue 1 heure après : activée à 385 nm la noradrénaline est fluorescente à 485 nm.

Les dosages ont été effectués sur un BECKMAN DU étalonné par des solutions d'adrénaline et de noradrénaline de concentrations décroissantes (10, 1, 0,1 et 0,01 µg/ml).

La courbe étalon est obtenue en portant sur un papier semi-logarythmique les valeurs obtenues avec l'adrénaline et la noradrénaline en fonction de la concentration en catécholamines. Les pourcentages d'absorption des échantillons reportés sur la courbe étalon permettent de connaître la concentration correspondante de noradrénaline et d'adrénaline.

3. Activités monoamine-oxydasique et acétylcholinestérasique

Ces deux activités enzymatiques sont évaluées par une méthode manométrique avec l'appareil de Warburg.

La monoamine-oxydase est mesurée par une absorption d'oxygène (CREASY , 37) selon la réaction :

$$R - CH_2 - NH_2 + H_2O + O_2 \longrightarrow RCHO + H_2O_2 + NH_3$$

Une molécule d'oxygène est absorbée par une molécule de substrat

pour son oxydation. La contamination possible des résultats par des réactions secondaires est évitée par la présence de thiosemicarbazide (10^{-3}M) et de cyanure de potassium (10^{-3}M). Le substrat employé est la sérotonine sous forme de créatinine sulfate (0, 1 M) ; la préparation enzymatique est constituée par 100 mg de broyat de cerveau obtenu par un homogénéiseur de POTER à 0°C et pH 7. Le CO_2 dégagé est absorbé par une solution de KCN, 2 M.

L'activité cholinestérasique du cerveau est proportionnelle au volume de CO_2 dégagé. La cholinestérase agit sur une solution d'acétylcholine (substrat) pour donner de l'acide acétique. Réagissant sur le bicarbonate de sodium de la solution de Ringer, ce dernier libère du CO_2. Lé milieu enzymatique est un broyat de cerveau dans du Ringer à 0°C.

-=-=-=-=-=-

TROISIEME PARTIE

SUR LES EFFETS CENTRAUX DE LA MESCALINE

CHAPITRE I : POLYGRAPHIE CHEZ L'ANIMAL VIGILE MAINTENU EN AMBIANCE SONORE CONTROLEE

1. Effets de la mescaline sur le comportement spontané et l'électrogenèse cérébrale
    - 11. Polygraphie chez le rat
    - 12. Polygraphie chez le lapin
    - 13. Polygraphie chez le chat
2. Comparaison de la symptomatologie de la mescaline avec le LSD 25, ses dérivés et l'atropine
    - 21. Aspects polygraphiques de l'action du LSD 25 et de ses dérivés
        - 211. Expérimentation chez le lapin
        - 212. Expérimentation chez le chat
    - 22. Etude polygraphique de l'atropine
3. Discussion

CHAPITRE II : ISOLEMENT SENSORIEL ET POUVOIR PSYCHODYSLEPTIQUE

1. Etude polygraphique des effets de l'isolement sensoriel sur la symptomatologie des substances à caractère psychodysleptique
2. Actions de la mescaline et du LSD 25 sur des préparations curarisées, spinales et démyélées, décérébrées
    - 21. Préparations curarisées
    - 22. Préparations spinales et démyélées
        - 221. Expérimentation chez le lapin
        - 222. Expérimentation chez le chat
    - 23. Préparations décérébrées
3. Potentiels évoqués corticaux visuels (P. Ev. C. V.)
    - 31. Actions de psychotropes non hallucinogènes
    - 32. Actions des psychodysleptiques
4. Discussion

CHAPITRE III : ACTIONS DE LA MESCALINE SUR LES POST-DECHARGES ET SUR LE COMPORTEMENT EMOTIONNEL OBTENUS PAR STIMULATION DE L'HIPPOCAMPE ET DE L'HYPOTHALAMUS

1. Variation de l'excitabilité hippocampique
    - 11. Activités électriques corticale et sous-corticale paroxystiques et comportements induits par la stimulation faradique
    - 12. Pharmacologie de l'hippocampe
2. Variation de l'excitabilité hypothalamique chez le chat
    - 21. Comportement de fuite
    - 22. Comportement agressif
        - 221. Facteurs psycho-physiologiques
        - 222. Pharmacologie de l'agressivité provoquée
3. Discussion

CHAPITRE PREMIER

POLYGRAPHIE CHEZ L'ANIMAL VIGILE MAINTENU EN AMBIANCE SONORE CONTROLEE

Nous envisagerons les effets centraux de la mescaline chez le rat (rongeur) et le lapin (rongeur monogastrique à régime herbivore) par rapport aux carnivores (chat).

1. Effets de la mescaline sur le comportement spontané et l'électrogenèse cérébrale

11. Polygraphie chez le rat

L'action comportementale de la mescaline (20 à 60 mg/kg/ip) est proportionnelle à la dose. Elle se caractérise par une phase initiale d'exploration suivie de symptômes asthéniques pendant une heure et demi. Les yeux mi-clos, les pattes antérieures écartées, le corps et la tête reposant sur le sol, l'animal se déplace avec difficulté par des mouvements de reptation tandis que se manifestent tremblements, raidissements de la queue et polypnée. Il récupère ses possibilités locomotrices 3 heures plus tard : inquiet, il explore son habitat en tournant sur lui-même selon un syndrome caractéristique observé chez la souris (BOST et Coll., 22). L'activité olfactive est intense et le comportement de léchage vis à vis de lui-même ou de ses congénères fréquent. A forte dose les rats présentent un état catatonique. Dans tous les cas, l'agressivité spontanée vis à vis des congénères ou de l'expérimentateur est supprimée.

Sur le plan électroencéphalographique, la mescaline (20 mg/kg/ip) induit pendant 2 à 3 heures une réaction initiale d'éveil à laquelle se superposent quelques bouffées d'ondes rapides et de voltage élevé. Il se développe

ultérieurement une activité semblable au sommeil lent léger : mélange d'ondes (350 µV) de 7-8 c/s et d'ondes à 10-12 c/s. Six heures après l'administration de la mescaline il apparaît, avec un effet de rebond, un rythme électroencéphalographique et un comportement (posture, tonus musculaire faible) caractéristiques du sommeil lent profond. La difficulté éprouvée pour éveiller l'animal par des stimulations nociseptives ou vibro-acoustiques ainsi que la réduction de la durée de la réaction d'éveil électro-encéphalographique de 40 p. 100 par rapport à la réactivité normale démontrent la profondeur de ce sommeil. L'éveil comportemental précède de 40 secondes l'éveil électroencéphalographique.

Le comportement de repos correspondant à la désynchronisation corticale résulte moins d'un effet sédatif que d'une incapacité physique à se déplacer par blocage de la transmission neuro-musculaire. Une action semblable est observée avec des IMAO, l'harmine par exemple. Elle n'est pas la conséquence de l'augmentation de la concentration en amines biogènes mais d'un effet curarisant semblable à celui de la d-tubocurarine (DUTTA et PRADHAN, 53).

12. Polygraphie chez le lapin

L'E. E. G. d'un animal éveillé au repos comprend des ondes à 5-6 c/s et 60-90 µV. En dérivation occipitale, il est microvolté (30 µV) et des ondes rapides (15 c/s) apparaissent irrégulièrement parmi des ondes à 5-6 c/s. La pupille est en mydriase. L'émission d'un stimulus nouveau se traduit par des ondes régulières, plus rapides que précédemment : 7-8 c/s et 60 à 90 µV.

L'E. E. G. du lapin assoupi est disrythmique : alternance d'ondes microvoltées (30-90 µV selon la dérivation) à 5-6 c/s et d'ondes macrovoltées (80 à 200 µV) à 4-6 c/s. L'animal est immobile et ramassé sur lui-même. Les mouvements des narines cessent, les paupières tombent, la pupille se rétrécit, le rythme respiratoire diminue. La périodicité des fuseaux d'ondes macrovoltées et rapides s'élève, tandis que la fréquence des ondes diminue. Le sommeil lent correspond à un rythme de voltage

élevé et de fréquence faible (2 à 3 c/s). L'animal est couché sur le côté, les pattes postérieures en extension, la tête reposant sur les pattes antérieures, les oreilles collées au corps. Les phases paradoxales du sommeil (sommeil rapide) sont caractérisées par un rythme cortical d'éveil et une atonie totale. Elles sont exceptionnelles et toujours de brève durée (15 à 30 secondes). L'hippocampogramme présente une activité à ondes régulières de 8 c/s qui passe à 5 c/s lors de la prise de nourriture. Pendant le repos psychosensoriel il oscille entre deux rythmes : activités régulières lentes et rapides (20 à 30 c/s). Des ondes lentes (2-3 c/s) et macrovoltées se superposent à un rythme rapide lorsque l'animal endormi repose sur le côté, les yeux clos.

L'électromyogramme de l'antre pylorique et de la petite courbure de l'estomac est uniforme chez l'animal non traité : ondes rapides groupées en bouffées de 4 à 6 secondes. Isolées ou groupées par deux, leur amplitude et leur durée sont liées à l'intensité de la contraction de la paroi gastrique. Un prépotentiel peut précéder de 1 à 2 secondes leur développement au niveau antral. Issues du cardia, ces bouffées d'ondes rapides progressent vers l'antre et franchissent le sphincter pylorique. La fréquence de l'activité électrogastromyographique est irrégulière : pour l'antre, sa période par minute est de 1, 67 (ROCHE et SANTINI, 120). L'électromyogramme de la paroi intestinale présente la différenciation classique entre une activité fondamentale à ondes lentes régulières suivie de salves de potentiels de pointes correspondant à la contraction des fibres circulaires (GONELLA et GIGNOUX, 67).

Par rapport au schéma classique, l'administration intraveineuse de mescaline (20 mg/kg) que nous avons réalisée induit les quatre séquences comportementales suivantes :

I - Pendant 10 à 15 minutes, l'animal explore son habitat (Figure 3, A et B). Il présente une hyperactivité olfactive (mise en évidence par les bouffées d'ondes rapides et de très grande amplitude de l'olfactogramme), un redressement des oreilles et une augmentation du tonus musculaire. Des effets purement végétatifs sont observés : mydriase faible mais durable,

FIGURE 3

COMPORTEMENT DU LAPIN APRES INJECTION INTRAVEINEUSE DE MESCALINE (20 mg/kg)

L'observation par télescopie des animaux traités par la mescaline fait ressortir quatre séquences comportementales successives :

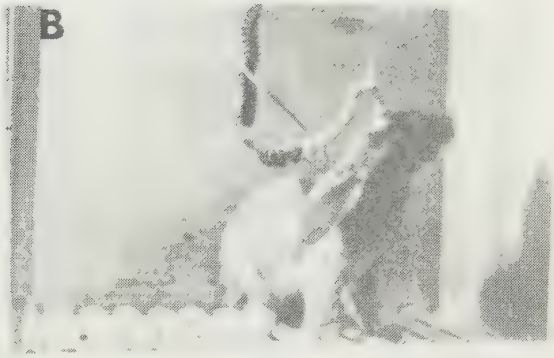
1 - exploration de l'habitat pendant 10 à 15 minutes (A et B)

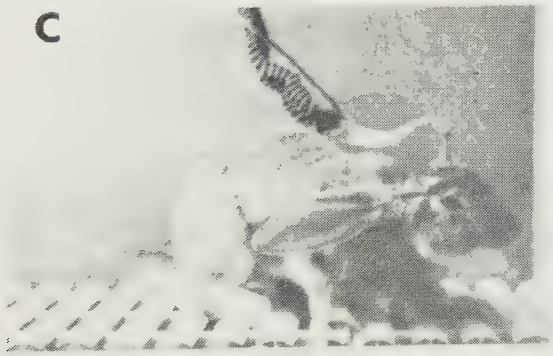
2 - comportement inquiet pendant une soixantaine de minutes (C et D). L'animal se tourne alternativement à droite et à gauche en pivotant sur le train postérieur (E, F, G).

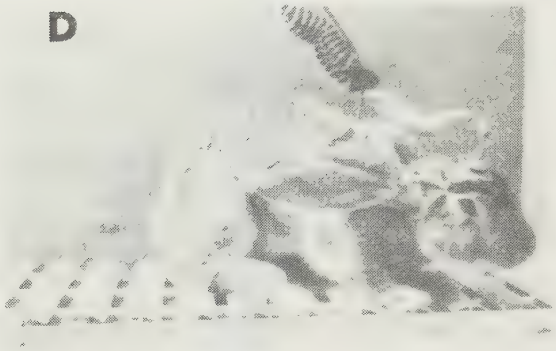
3 - tentative d'assoupissement

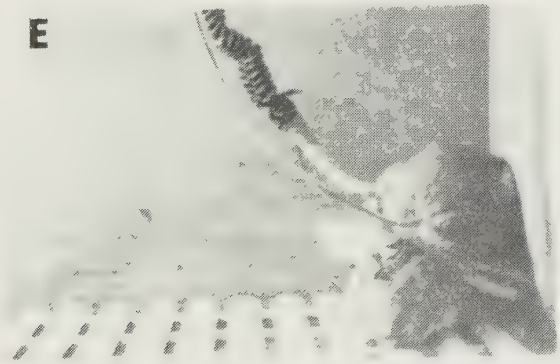
4 - endormissement de l'animal. Il est précédé d'une attitude figée, les muscles du rachis et de la queue sont contractés (H).

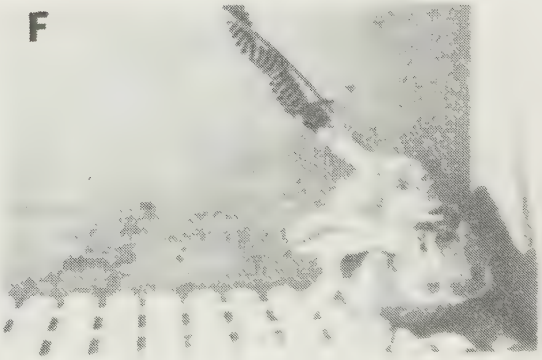
A


B


C


D


E


F

G

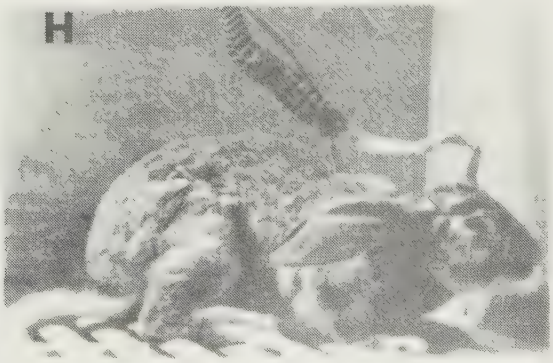

H

FIGURE 4

DIFFERENTES PHASES DE L'ACTIVITE DU CORTEX CEREBRAL ET DES BULBES OLFACTIFS CHEZ LE LAPIN EVEILLE APRES INJECTION INTRAVEINEUSE DE MESCALINE (20 mg/kg)

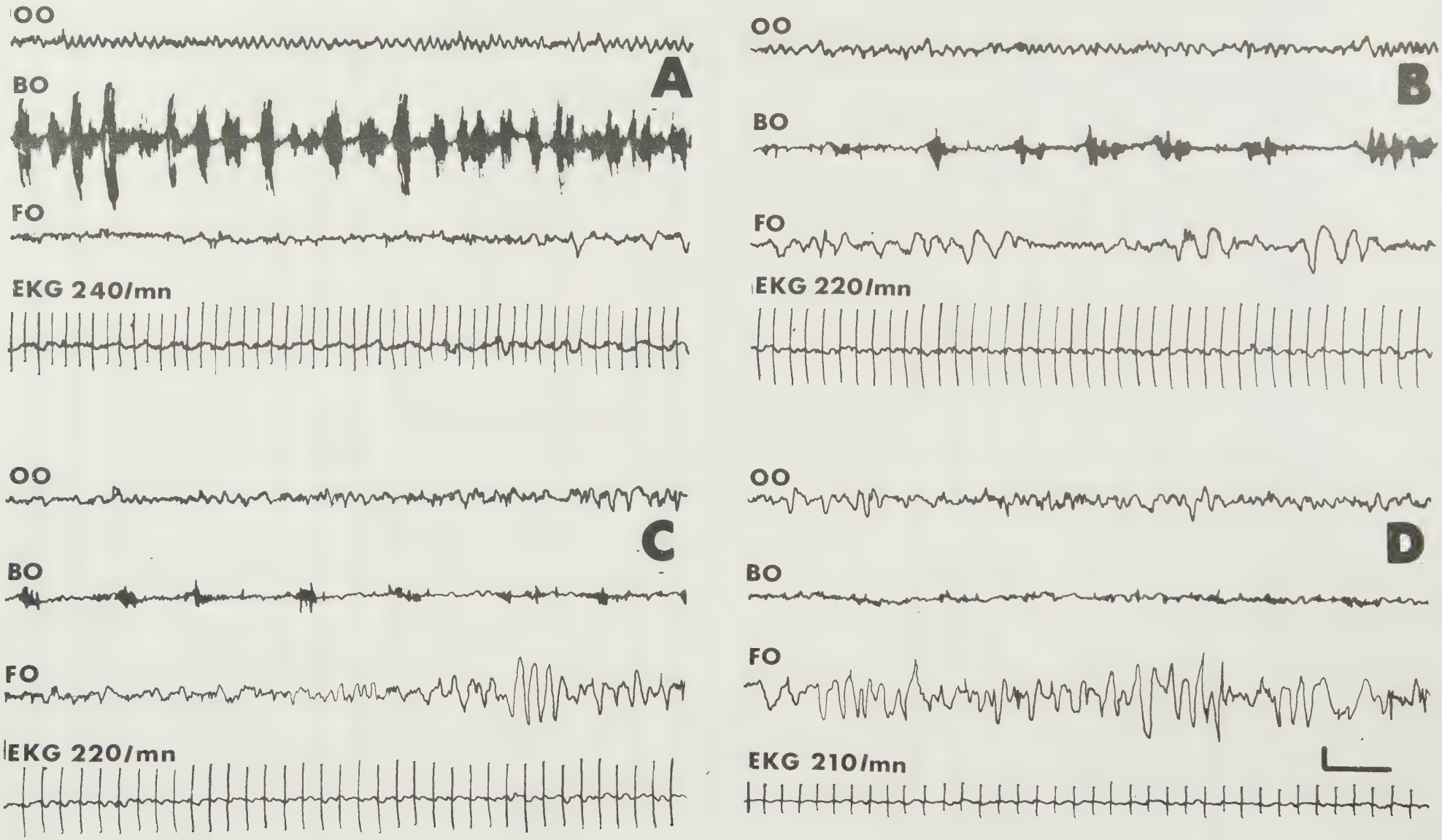
Par rapport à l'activité initiale, on observe une réaction électroencéphalographique (E. E. G.) d'éveil en alerte accompagnée d'hyperactivité des bulbes olfactifs (A).

L'activité E. E. G. à ondes lentes apparaît en premier lieu en dérivation occipitale 60 minutes plus tard (B).

Une activité en fuseaux de périodicité régulière (C) précède l'envahissement complet du cortex par des ondes lentes (D).

Contrairement à la réaction tachycardisante, l'hyperactivité olfactive est passagère.

Etalonnage : 50 µv et 1 s.


OO
BO
FO
EKG 240/mn
A
OO
BO
FO
EKG 220/mn
B
OO
BO
FO
EKG 220/mn
C
OO
BO
FO
EKG 210/mn
D

polypnée intense et brève, tachycardie persistante (augmentation de 25 p. 100 du rythme cardiaque). L'hypertonie périodique des muscles nuquaux se traduit par des hochements rythmiques de la tête.

II - Pendant près de 60 minutes l'animal manifeste un état de stupeur et d'inquiétude intense (Figure 3, C et D) : tête baissée au ras du sol, oreilles collées au corps, yeux largement ouverts. Cet état, entrecoupé de brèves périodes d'exploration, est associé à une activité motrice particulière (Figure 3, E, F et G) : le train postérieur immobile, l'animal se tourne alternativement à droite et à gauche. Au moindre stimulus sonore il s'aplatit au sol, mais cette réaction d'arrêt n'est pas accompagnée des variations habituelles des rythmes respiratoire et cardiaque. Les rares déplacements de l'animal sont difficiles. Le comportement oral est exacerbé : mastication à vide et lèchement actif des babines associés à une hypersécrétion salivaire.

III - L'animal s'endort progressivement : ramassé sur lui-même au fond de sa cage, il ferme lentement les paupières tandis que la tête s'abaisse vers le sol. Soudain il redresse la tête, ouvre les yeux, se déplace et, les pattes ramenées sous le corps, s'assoupit à nouveau. Durant 30 à 45 minutes, l'animal tentera de s'endormir. Dès la fin de la 2ème phase et au début de la 3ème, le lapin contracte des attitudes anormales (Figure 3, H) : le corps est plaqué contre le sol, en extension maximum, le tonus des muscles de la queue élevé. Malgré l'absence des signes cliniques (diarrhée) ceci doit correspondre à des troubles organo-végétatifs douloureux. On observe également un œdème du museau avec gonflement des joues, ceci doit correspondre à une action de la mescaline sur le système histaminergique.

La dérivation de l'activité électrique de la région pylorique de l'estomac et des divers segments intestinaux après l'administration de mescaline montre à court terme une inhibition des contractions gastriques et une segmentation intestinale importante. A long terme elle est suivie d'une régularisation des contractions gastriques et d'une accélération permanente (20 p. 100) du rythme de base de l'intestinogramme.

IV - L'animal s'assoupit durant plusieurs heures : les rares périodes d'éveil sont de brève durée. A aucun moment il n'a été observé de symptômes asthéniques ou ataxiques.

Parallèlement à ses effets comportementaux et organo-végétatifs la mescaline (20 mg/kg/iv) modifie l'électrogenèse corticale et hippocampique (Figure 4). Durant les séquences comportementales I et II un rythme d'éveil envahit le néocortex : immédiatement après l'injection, le rythme alpha de repos (4 à 6 c/s et 40 µV) est remplacé par une activité d'éveil en hypervigilance (7 à 8 c/s et 60 à 80 µV). Dans de nombreux cas les activités d'éveil au repos et en alerte alternent par périodes régulières de 10 secondes. Aux tentatives d'assoupissement observées dès la fin du deuxième et au début du troisième stade comportemental, il ne correspond pas immédiatement des ondes électroencéphalographiques de repos. Ce n'est qu'au milieu du stade III qu'une telle activité se manifeste sous la forme d'ondes de 2 à 4 c/s isolées puis groupées en bouffées de plus en plus longues. Après une brève période de repos psychosensoriel, le sommeil lent réapparaît, d'une façon explosive, parallèlement au sommeil comportemental. Le sommeil lent léger est alors absent au profit du sommeil lent profond qui persiste sans discontinuité pendant de très longues périodes. Comme chez le rat, l'éveil comportemental devance l'éveil électroencéphalographique. Le sommeil lent profond ne réapparaît que 6 à 7 heures après l'administration de mescaline. Les phases de sommeil paradoxal sont supprimées pendant plus de 36 heures.

Lors de la réaction initiale d'éveil électroencéphalographique, l'hippocampogramme est accéléré (12 c/s contre 6-8 c/s) et l'amplitude diminuée. Une activité de repos s'établit avant le cortex sous la forme d'ondes lentes surimposées au rythme rapide qui disparaît progressivement (Figure 13).

Une posologie égale à 50 mg/kg/iv est nécessaire pour observer les signes électroencéphalographiques de l'intoxication mescalinique. Pendant

plusieurs heures des trains d'ondes à 4 c/s et 350-500 µV se superposent à un rythme désynchronisé. Leur pattern rappelle les ondes épileptiformes obtenues après irritation locale du cortex ou injection d'une faible dose de pentétrazol. La motricité gastrique est inhibée pendant plusieurs heures. La sensibilité des lapins "atropine-estérase positif" est inférieure à celle des lapins "atropine-estérase négatif".

13. Polygraphie chez le chat

Après quelques jours d'habituation, les chats présentent les symptômes comportementaux et électroencéphalographiques d'endormissement sitôt introduits dans la cabine d'enregistrement : myosis, relâchement de la membrane nictitante, régularisation de la respiration et de la fréquence cardiaque, bouffées d'ondes électroencéphalographiques de haut voltage (200 µV) et de 3-7 c/s. Tournés à l'opposé de la lumière ils s'assoupissent, la tête entre les pattes. Les globes oculaires basculent vers le bas. Le diamètre pupillaire, les rythmes respiratoire et cardiaque diminuent. Les fuseaux d'ondes macrovoltées sont remplacés par une activité électrique lente (2 à 4 c/s) et de voltage élevé (300 µV).

Durant le sommeil paradoxal la respiration est irrégulière, plus rapide que lors du sommeil lent, mais superficielle. Le rythme cardiaque est augmenté ou le plus souvent diminué. Les vibrisses, les mâchoires et la queue sont périodiquement en mouvement (DEMENT, 45). L'E. E. G. est caractérisé par une activation corticale associée à une atonie musculaire totale et des mouvements oculaires en bouffées.

L'activité électrique de la paroi intestinale du chat est semblable à celle dérivée chez le lapin. L'électromyogramme gastrique présente également la distinction entre un rythme fondamental à ondes lentes et des salves de potentiels de pointes surimposées. Voisin de 4, 99 par minute, le rythme à ondes lentes est d'une remarquable régularité. Parties du tiers supérieur de l'estomac (aucune activité électrique n'est dérivée au pôle supérieur de l'estomac) les ondes lentes se propagent vers le pylore simultanément par la petite et la grande courbure de l'estomac (ROCHE et

SANTINI, 120).

Nous avons constaté que les troubles comportementaux et organo-végétatifs d'origine mescalinique (5 mg/kg/ip) se déroulent selon un ordre et une latence remarquablement constants chez l'ensemble des animaux traités (Figure 5).

Les manifestations organo-végétatives apparaissent 15 à 20 minutes après l'administration intrapéritonéale de mescaline : précédés de salivation abondante, l'animal effectue de violents et douloureux efforts de vomissement (Figure 5, B). S'il n'est pas à jeun, il rejette le repas précédemment ingéré ou dans le cas contraire, du suc digestif. Deux à trois crises de vomissements apparaissent à intervalles réguliers de 10 minutes, chacune étant précédée et suivie de mouvements de déglutition. Trente minutes plus tard, l'animal présente des symptômes diarrhéeux (Figure 5, C et D). En outre, le rejet des matières fécales par contractions convulsives de la presse abdominale est douloureux et accompagné de miaulements stridents. Le comportement de propreté persiste cependant (Figure 5, E et F). La tachycardie est modérée.

Les effets de la mescaline ne sont pas univoques au niveau gastrique et intestinal. Parallèlement à une accélération (20 p. 100) de l'électromyogramme intestinal, elle induit une dysrythmie gastrique transitoire caractérisée par la désorganisation de la propagation des ondes lentes suivie ou non d'une inhibition, maximum au niveau pylorique.

Les manifestations organo-végétatives et principalement digestives évoluent en parallèle avec un comportement de type hallucinatoire. Après une longue période d'exploration l'animal reste, pendant 12 à 24 heures, figé dans ses attitudes parmi lesquelles la position assise est la plus fréquente (Figure 5, G). Le regard est fixe. La mydriase modérée devient maximum lors de la défécation. La piloérection est localisée le long du rachis. Pério-

FIGURE 5

COMPORTEMENT DU CHAT EVEILLE

APRES INJECTION INTRAPERITONEALE DE

MESCALINE (5 mg/kg)

Les troubles comportementaux et organo-végétatifs se succèdent selon un ordre remarquablement constant.

Par rapport au comportement normal (A), quinze minutes après l'injection de mescaline l'animal présente des troubles organo-végétatifs violents : vomissements (B) et défécation accompagnée de diarrhée (C et D). Le comportement de propreté n'est pas inhibé (E et F).

Ultérieurement l'animal conserve une attitude figée (G) entrecoupée de périodes de lèchement des membres (H), de la région anale et de la queue (I).

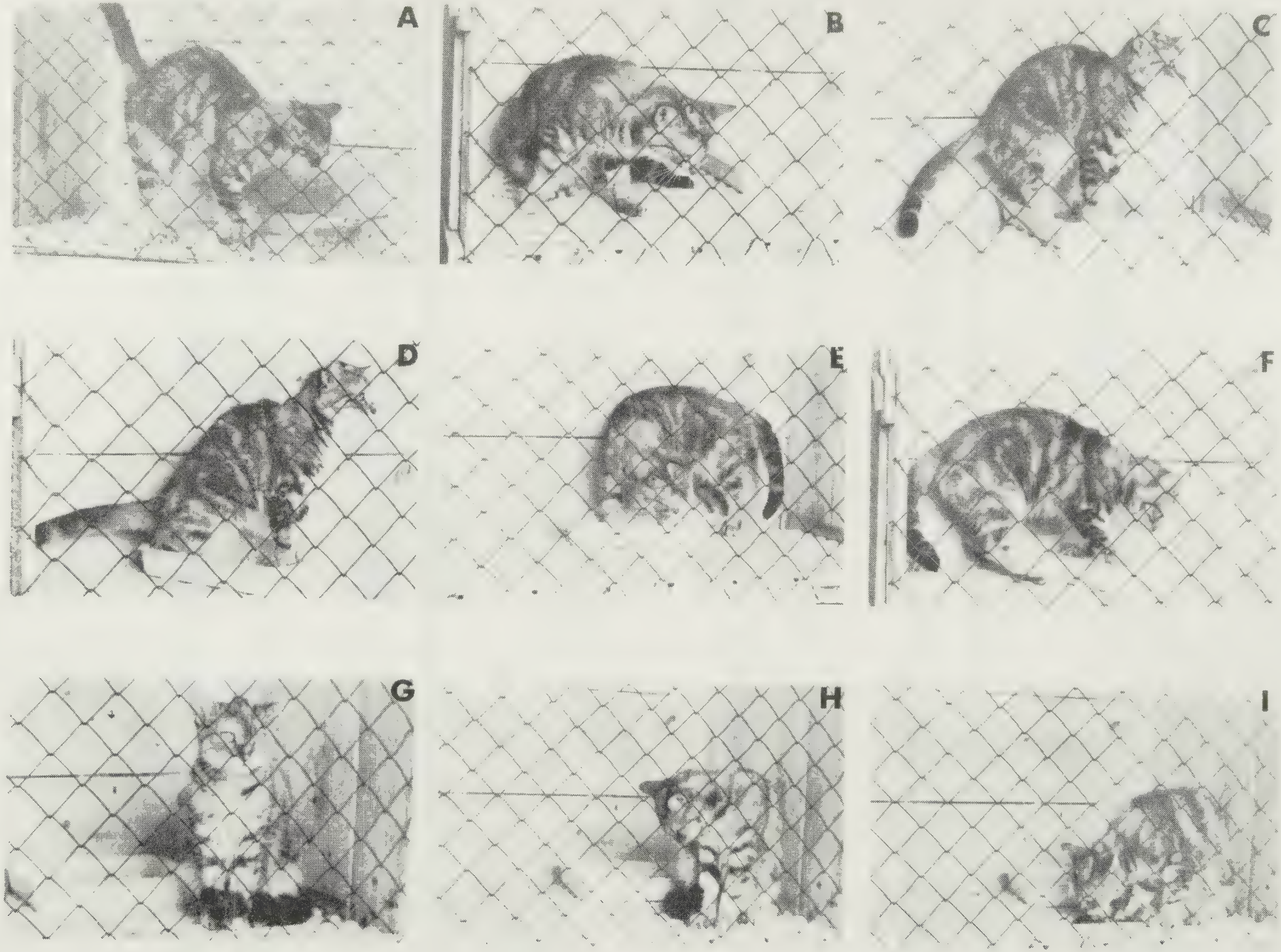

A
B
C
D
E
F
G
H
I

FIGURE 6

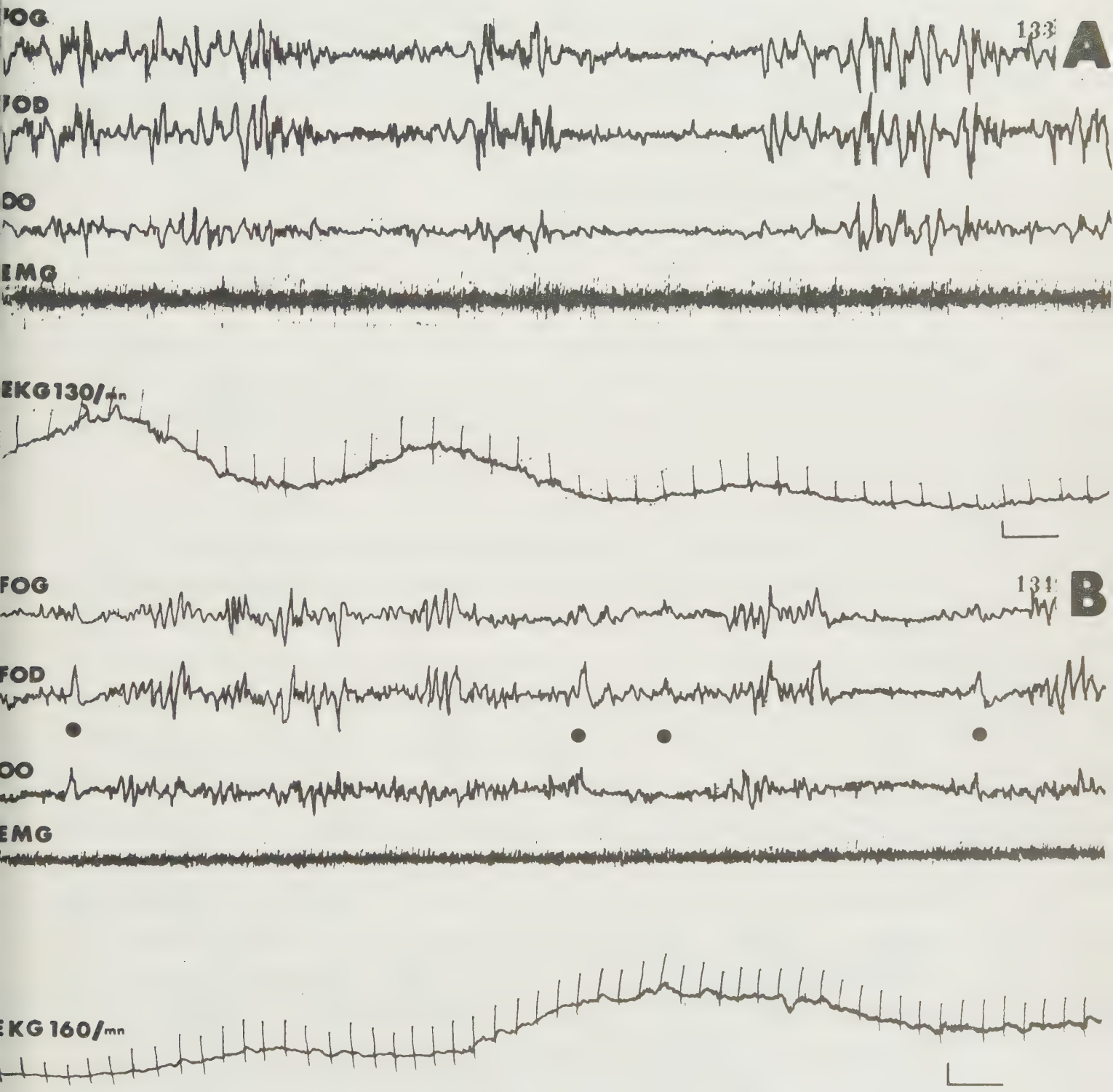
EFFETS DE LA MESCALINE

SUR L'ELECTROGENESE CORTICALE CHEZ LE CHAT

Par rapport à l'activité normale (A) l'action de la mescaline (B) se caractérise par la présence, en dérivation sensori-motrice, de fuseaux d'ondes régulières et, sur l'ensemble du cortex, d'ondes isolées pointues ou bifides (•).

La mescaline induit une tachycardie modérée. Celle-ci disparaît en même temps que l'activité corticale en fuseaux, quatre à six heures plus tard.

Etalonnage : 50 µv et 1 s.


FOG
133
A
FOD
DO
EMG
EKG 130/mn
FOG
131
B
FOD
DO
EMG
EKG 160/mn

diquement l'animal donne des coups de pattes et semble chercher à capturer une proie imaginaire. Ses rares déplacements sont effectués lentement et d'une démarche ébrieuse. L'hypertonie musculaire se traduit par : des mouvements convulsifs des membres antérieurs associés à la sortie périodique des griffes, une raideur de la queue, des tremblements du train postérieur sous l'influence de stimulus tactiles et une contraction périodique des mâchoires. L'animal sous mescaline se lèche fréquemment les membres antérieurs (Figure 5, H), la queue et la région anale (Figure 5, I) tandis qu'il émet des miaulements plaintifs.

Les chats à caractère sociable deviennent indifférents vis à vis de l'expérimentateur comme de ses congénères. Les individus à tendance agressive présentent un comportement de peur : ils reculent en miaulant devant la main de l'expérimentateur sans tenter d'attaquer. L'agressivité naturelle réapparaît 4 à 5 heures plus tard, excepté un unique cas où nous avons observé sa disparition définitive après l'administration de mescaline.

Sur le plan électroencéphalographique (Figure 6), la mescaline entraîne pendant les 6 heures qui suivent son injection intrapéritonéale la disparition des sommeils lent et paradoxal (RUCKEBUSCH et Coll., 122). Ceci est compensé par une augmentation de la durée de l'éveil (20 p. 100) et des phases caractérisées par la présence de fuseaux. Ces derniers sont constitués de 4 à8 ondes régulières de voltage d'emblée maximum (150 à 200 µV) et de 2 à 5 c/s. Ils se distinguent en outre de l'activité en bouffées du repos psychosensoriel par une périodicité constante (10 à 15 secondes). Visibles 60 minutes après l'administration de mescaline, ils envahissent progressivement l'ensemble du cortex pendant 4 à 6 heures. Chez tous les animaux étudiés ils correspondent à la phase où les déviations comportementales sont maximum (démarche lente et ébrieuse, attitude figée) ; ils persistent même lorsque l'animal est comportementalement actif. A ce stade apparaissent également des ondes isolées pointues, bien que lentes (2-3 c/s). La périodicité des fuseaux diminue peu à peu et un rythme élec-

troencéphalographique caractéristique du sommeil lent apparaît de courts moments pour brusquement persister pendant de longues périodes continues (30 à 40 minutes).

L'augmentation du pourcentage d'éveil se produit avant l'envahissement du cortex par les fuseaux mescaliniques c'est-à-dire durant la période où les troubles organo-végétatifs sont maximum. Au-delà de 18 à 24 heures le retour aux valeurs initiales d'alternance veille-sommeil est complet, hormis le cas des phases de sommeil paradoxal. Ces dernières ne réapparaissent qu'au delà du 3ème nycthémère. Le comportement hallucinatoire ne débute qu'après la fin de la phase aiguë des troubles de la motilité du tractus digestif.

2. Comparaison de la symptomatologie de la mescaline avec le LSD 25, ses dérivés et l'atropine

Les expérimentations décrites ont été réalisées chez le lapin et le chat. En effet, les symptômes comportementaux et électroencéphalographiques des hallucinations mescaliniques ont été très caractéristiques sur ces deux espèces.

21. Aspects polygraphiques de l'action du LSD 25 et de ses dérivés

Nous nous proposons d'étudier sur les deux espèces choisies et maintenues en ambiance sonore contrôlée :

a - les effets d'une injection unique et d'un traitement chronique par une faible dose de LSD 25 : 25 µg/kg/iv chez le lapin et 2 à 5 µg/kg/ip chez le chat. La différence de posologie vient de l'extrême sensibilité du chat.

b - la symptomatologie d'une dose toxique de LSD 25 (lapin, 200 µg/kg/ip ou 70 µg/kg/iv ; chat : 200 µg/kg/ip).

211. Expérimentation chez le lapin

L'administration intrapéritonéale d'une faible dose de LSD 25 (25 µg/kg/iv) entraîne des perturbations comportementales et électroencé-

FIGURE 7

MODIFICATIONS DE L'ELECTROGENESE CORTICALE

DU LAPIN APRES INJECTION D'UNE DOSE ELEVEE

DE LSD 25 (70 µg/kg/IV)

Les enregistrements présentés en A correspondent aux activités corticales témoins d'éveil (1), de repos psychosensoriel (2) et de sommeil lent (3).

Les enregistrements présentés en B correspondent aux stades successifs de l'activité électrique corticale après LSD 25. Son injection est suivie de l'aplatissement immédiat de l'électrocorticogramme (4).

Le stade voisin du repos psychosensoriel est constitué d'ondes isolées et de bouffées régulières d'ondes rapides et microvoltées (5). Le sommeil lent apparaît en dérivation sensori-motrice (6) : par rapport à l'activité normale il présente des ondes lentes pointues, irrégulières et souvent bifides.

Noter, parallèlement à l'aplatissement cortical initial, l'activité rythmique des muscles cervicaux et la forte bradycardie passagère (4).

Etalonnage : 50 µv et 6 s.

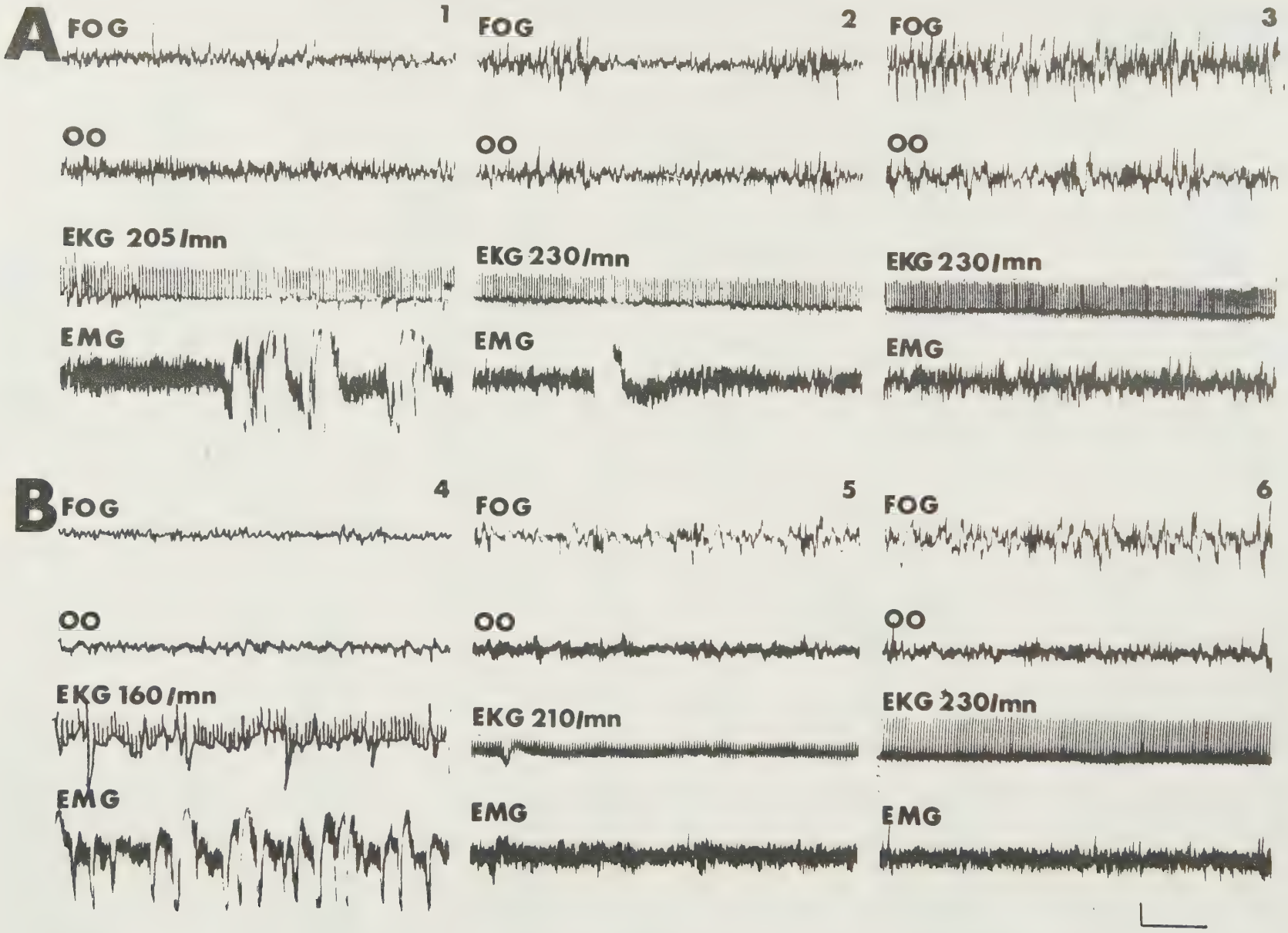

A
FOG
1
OO
EKG 205/mn
EMG
FOG
2
OO
EKG 230/mn
EMG
FOG
3
OO
EKG 230/mn
EMG
B
FOG
4
OO
EKG 160/mn
EMG
FOG
5
OO
EKG 210/mn
EMG
FOG
6
OO
EKG 230/mn
EMG

FIGURE 8

VARIATIONS DE L'ELECTROGENESE CORTICALE

EXPRIMEE EN P. 100 PAR 24 HEURES

CHEZ LE LAPIN ET LE CHAT APRES ADMINISTRATION

DE LSD 25

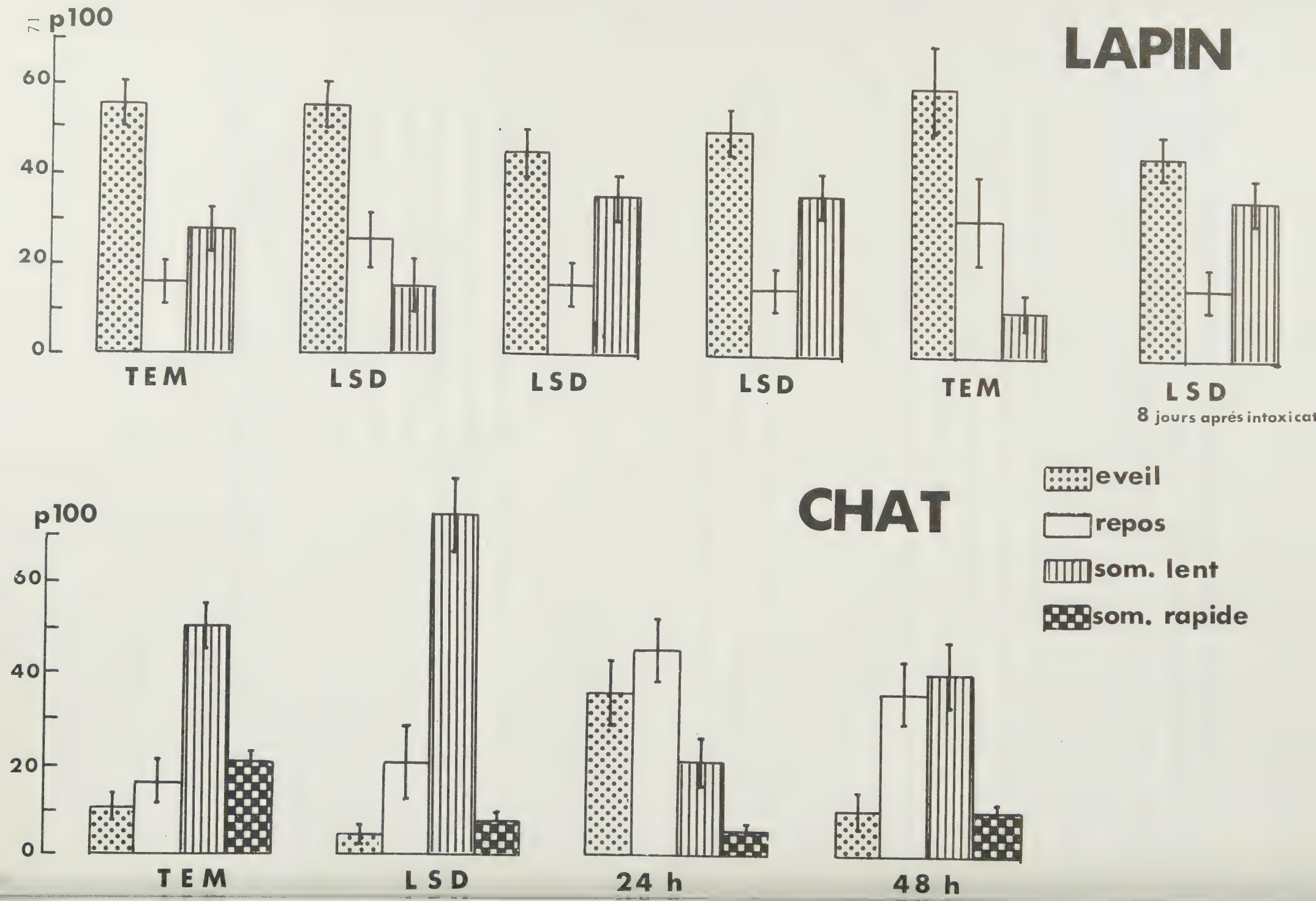
Chez le lapin, l'injection, pendant trois jours consécutifs de LSD 25 (25 µg/kg/iv) détermine une augmentation du pourcentage d'éveil et de repos psychosensoriel, lors du premier nycthémère et du sommeil lent au cours des deux nycthémères suivants.

Le phénomène s'inverse (augmentation du pourcentage d'éveil) dès l'arrêt de l'administration répétée de LSD 25 (TEM).

Huit jours plus tard, une injection unique de LSD 25 (25 µg/kg/iv) est d'emblée suivie d'une augmentation du pourcentage de sommeil lent.

Chez le chat, une injection unique (5 µg/kg/ip) de LSD 25 réduit la durée des phases de sommeil paradoxal et d'éveil au profit du sommeil lent. Le phénomène s'inverse lors du nycthémère suivant l'injection.

Un niveau de vigilance normal ne réapparaît que 72 heures plus tard.


LAPIN
p100
60
40
20
0
TEM
LSD
LSD
LSD
TEM
LSD
8 jours aprés intoxicat
CHAT
eveil
repos
som. lent
som. rapide
p100
60
40
20
0
TEM
LSD
24 h
48 h

phalographiques parallèlement à des modifications du rythme nycthéméral veille -sommeil.

Sur le plan comportemental, un état d'alerte et une attitude figée sont accompagnés d'hypertonie musculaire et de tachycardie modérée, sans variation du rythme respiratoire.

Sur le plan électroencéphalographique une désynchronisation corticale générale précède, pendant la première heure, la réapparition progressive de bouffées d'ondes régulières rapides et de 80 à 150 µV. Elles diffèrent des fuseaux observés après mescaline par la fréquence élevée (9 - 10 c/s) des ondes qui les constituent. Avec une variabilité individuelle importante, une activité de repos caractérisée par des fuseaux d'ondes lentes est perceptible 3 heures plus tard. Comme l'administration de mescaline, celle de LSD 25 peut induire une activité électrique corticale dysrythmique pendant les 20 à 30 minutes qui suivent son injection intrapéritonéale : alternance régulière de courtes périodes (10 à 20 s) d'éveil en hypervigilance et d'éveil au repos.

L'effet de l'administration intraveineuse de LSD 25 (25 µg/kg) pendant trois jours consécutifs est biphasique (Figure 8). Lors des premières 24 heures la durée du sommeil lent diminue (40 p. 100) au profit d'un rythme en fuseaux proche du repos psychosensoriel. A l'inverse, les deux jours suivants, le pourcentage d'éveil diminue parallèlement à une augmentation du sommeil lent (40 p. 100). L'arrêt de l'administration de LSD 25 est suivi de l'augmentation brutale des rythmes d'éveil et de repos psychosensoriel au dépens du sommeil lent dont le pourcentage reste inférieur à celui de l'animal témoin de 50 p. 100. Huit jours après la fin d'une intoxication par le LSD 25, une nouvelle injection provoque dès le premier nycthémère, non pas une diminution du sommeil lent, mais d'emblée une augmentation. Un tel phénomène résulte vraisemblablement d'une réaction tachyphylactique. Il est à rapprocher d'une part de la persistance du LSD 25 pendant près de 48 heures dans le plasma et de l'existence d'une excrétion urinaire du LSD 25 étalée sur plus d'une semaine (AGHAJANIAN et BING, 2), d'autre part de la non disparition complète des anomalies de la structuration des ondes électroencéphalogra-

phiques huit jours plus tard.

A forte posologie (200 µg/kg/ip ou 70 µg/kg/iv), les perturbations comportementales et électroencéphalographiques consécutives au LSD 25 diffèrent de celles précédemment décrites (Figure 7).

Les troubles comportementaux et organo-végétatifs sont intenses. L'administration intrapéritonéale de 200 µg/kg de LSD 25 induit une tachycardie modérée et durable ; son injection par voie intraveineuse (70 µg/kg) se traduit par une forte bradycardie passagère (diminution de 60 p. 100 du rythme électrocardiographique (Figure 7, enregistrement 4) et une polypnée. La respiration est difficile, bruyante et accompagnée de mouvements de la tête vers le haut lors de l'inspiration. L'animal, figé dans une attitude d'alerte, les yeux grands ouverts, la pupille en mydriase, les oreilles dressées et la tête légèrement tournée sur le côté, semble prêt à prendre la fuite. A l'émission de tout stimulus sonore inhabituel, il sursaute et s'écrase au sol dans une attitude de défense, les oreilles couchées : à une telle réaction d'éveil ne correspond pas obligatoirement un rythme cortical d'éveil.

Sur le plan électroencéphalographique, une forte dose de LSD 25 induit un aplatissement persistant de l'activité électrique cérébrale (Figure 7, enregistrement 4). Puis tandis que l'aplatissement persiste sur le cortex occipital, il apparaît en dérivation sensori-motrice des ondes pointues isolées, macrovoltées (100 à 200 µV) et lentes (1 à 2 c/s), semblables à celles parfois observées après mescaline, auxquelles se superposent des bouffées d'ondes rapides (20 à 30 c/s) et microvoltées (Figure 7, enregistrement 5). L'activité normale du repos psychosensoriel et du sommeil lent ne réapparaît que soixante douze heures plus tard. En particulier le sommeil lent, pratiquement absent en dérivation occipitale, est, au niveau du cortex sensori-moteur, constitué d'ondes pointues, irrégulières, souvent bifides et lentes (inférieures à 1 c/s) (Figure 7, enregistrement 6). L'hippocampogramme présente une activité régulière rapide (9-12 c/s) entrecoupée de longues périodes constituées d'ondes de voltage inférieur à celui de

FIGURE 9

ACTIONS DU BOL 148 (0,5 mg/kg/IP)

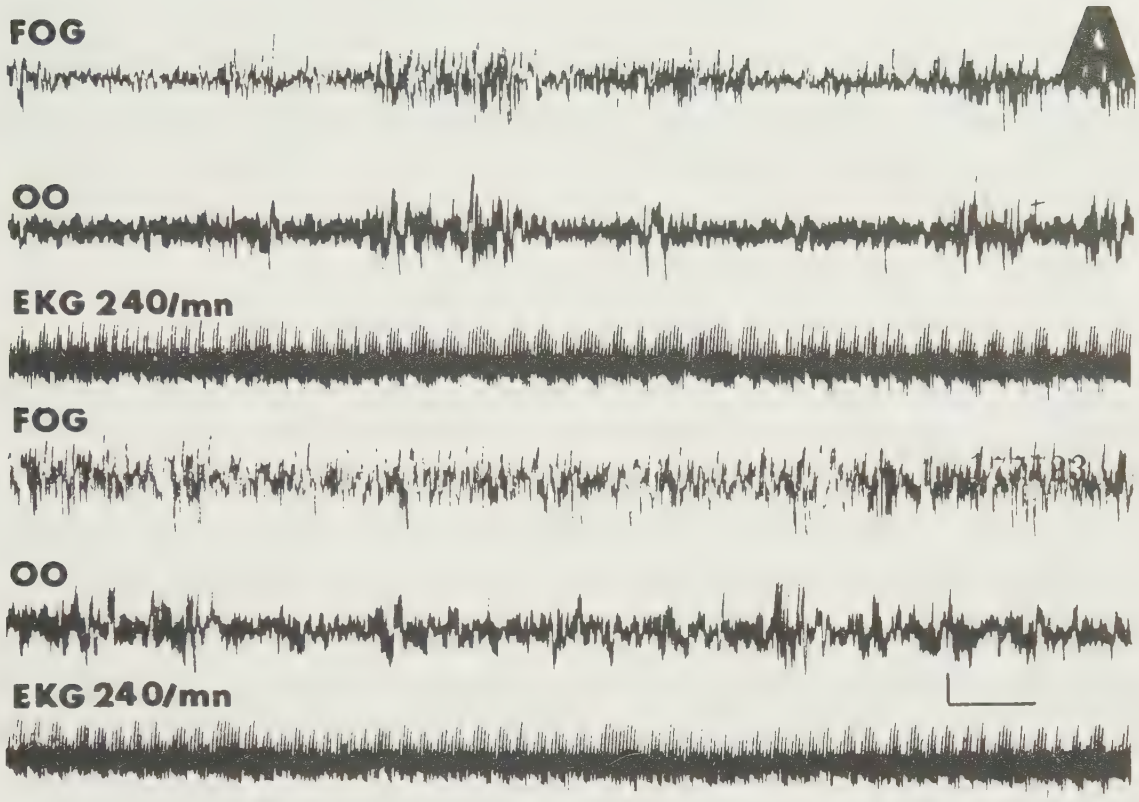
AU NIVEAU DE L'ELECTROGENESE CORTICALE

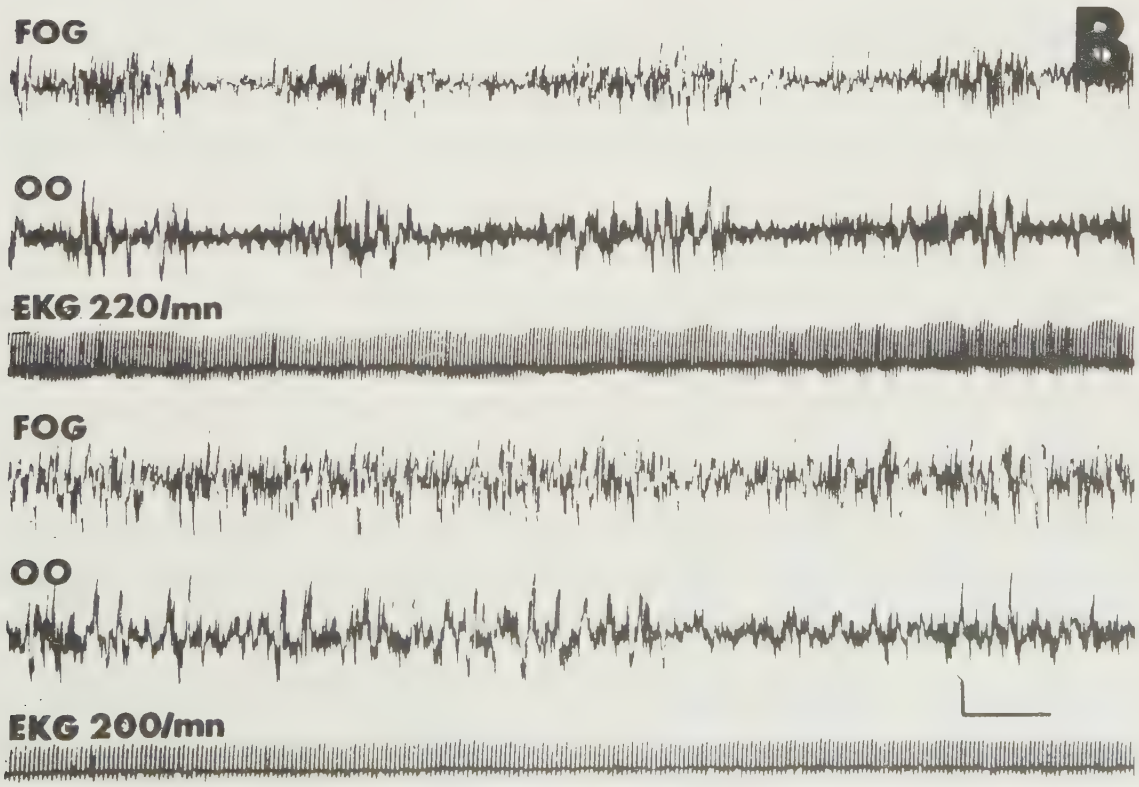
DU LAPIN

Les enregistrements représentent les activités électriques corticales de repos psychosensoriel et de sommeil lent avant (A) et après (B) l'injection du BOL 148.

Le BOL 148 est un dérivé hallucinogène du LSD 25 mais sans pouvoir anti-sérotonine. Comme la mescaline et le LSD 25, il induit une activité en fuseaux réguliers d'ondes macrovoltées et pointues. Le sommeil lent diffère de l'activité témoin pendant plus de 36 heures par la présence d'ondes lentes pointues.

Etalonnage : 50 µv et 6 s.


FOG
A
OO
EKG 240/mn
FOG
OO
EKG 240/mn


FOG
B
OO
EKG 220/mn
FOG
OO
EKG 200/mn

l'éveil, régulières et lentes (2 à 3 c/s) (Figure 13).

Administré par voie intrapéritonéale, le BOL 148 (0,5 mg/kg), dérivé hallucinogène du LSD 25 mais dénué de tout pouvoir anti-sérotonine, induit une alternance régulière de fuseaux d'ondes macrovoltées pendant plusieurs heures (Figure 9). L'UML 491 (5 mg/kg/ip) ne modifie ni le niveau de vigilance ni l'activité électroencéphalographique.

212. Expérimentation chez le chat

Par rapport au lapin, l'action du LSD 25 chez le chat présente quelques particularités.

Le LSD 25 (2 à 5 µg/kg/ip) entraîne, sur le plan électroencéphalographique, la disparition de l'éveil et une diminution des phases de sommeil paradoxal (75 p. 100) durant les 24 heures qui suivent son administration intrapéritonéale. Parallèlement à cette action il augmente modérément le stade proche du repos psychosensoriel et nettement (30 p. 100) le sommeil lent (Figure 8). Nous observons lors du nycthémère suivant les phénomènes inverses : diminution des rythmes caractéristiques du sommeil lent au profit de l'éveil et du repos psychosensoriel tandis que la durée du sommeil paradoxal reste inférieure au pourcentage initial. Soixante douze heures plus tard, le niveau de vigilance de l'animal se rapproche de l'alternance veille-sommeil normale.

L'activité électrique corticale est constituée, en dérivation sensori-motrice, d'ondes lentes différentes de celles du sommeil synchronisé témoin (Figure 10). Extrémement amples (400 à 450 µV, en dérivation sensori-motrice), lentes (1 à 2 c/s), pointues et régulières, elles apparaissent en bouffées de 4 à 5 puis 10 à 20 ondes dont l'amplitude est d'emblée maximum (Figure 10, B). La structuration des fuseaux induits par le LSD 25 se rapproche de celle observée sous mescaline. Peu à peu ces ondes régulières et macrovoltées envahissent l'électroencéphalogramme (Figure 10, C et D).

Sur le plan comportemental l'animal est le plus souvent assis, les oreilles dressées, le regard fixe, la paupière largement ouverte et la

pupille en mydriase. Tout stimulus inhabituel entraîne un état d'alerte comportementale non accompagné d'une réaction d'arrêt électroencéphalographique ; en conséquence, la dissociation entre le comportement et l'E. E. G. est plus nette que chez le lapin. Peu à peu l'animal se déplace de temps à autre , il fixe un objet imaginaire et le frappe de ses pattes antérieures. Un stimulus vibro-acoustique le fixe dans la position présentée au moment de son émission. A la vue de l'expérimentateur, il ronronne et se frotte contre le hublot de la cabine, la queue dressée et le dos arqué.

Chez le chat normal, les mouvements oculaires, isolés pendant l'éveil, sont absents pendant le repos et le sommeil lent, intenses et groupés en bouffées lors du sommeil paradoxal. L'activité oculaire induite par l'administration du LSD 25 est semblable à celle observée lors de la phase onirique du sommeil chez l'animal témoin : mouvements de fréquence et amplitude maximum groupés en bouffées. Soulignons qu'elle se développe lors de l'éveil comportemental et électroencéphalographique ainsi que du rythme électroencéphalographique en fuseaux (Figure 10, B). Parallèlement à l'assoupissement électroencéphalographique de l'animal des mouvements de faible amplitude et de fréquence fixe (1 par 6 s) se mêlent à l'activité précédente (Figure 10, C).

Les altérations électroencéphalographiques et l'exacerbation des mouvements oculaires subsistent pendant 24 à 48 heures. Soixante douze heures plus tard, le sommeil lent comprend un mélange d'ondes lentes régulières dues au LSD 25 et d'ondes lentes normales bien que plus rapides, tandis qu'une prédominance des mouvements oculaires en bouffées sur ceux isolés subsiste. Les ondes pointues résultant du LSD 25 persistent de nombreux nycthémères.

Après l'administration par voie intrapéritonéale d'une dose toxique (200 µg/kg) de LSD 25, l'animal est couché en état de prostration ; le tonus musculaire est diminué et la mydriase maximum. La respiration est difficile, haletante. L'accélération cardiaque est importante (40 p. 100). L'E. E. G. est rapidement envahi d'ondes isolées, régulières et pointues ; les réactions

FIGURE 10

EVOLUTION DES EFFETS POLYGRAPHIQUES

DU LSD 25 (5 µg/kg/IP) CHEZ LE CHAT EVEILLE

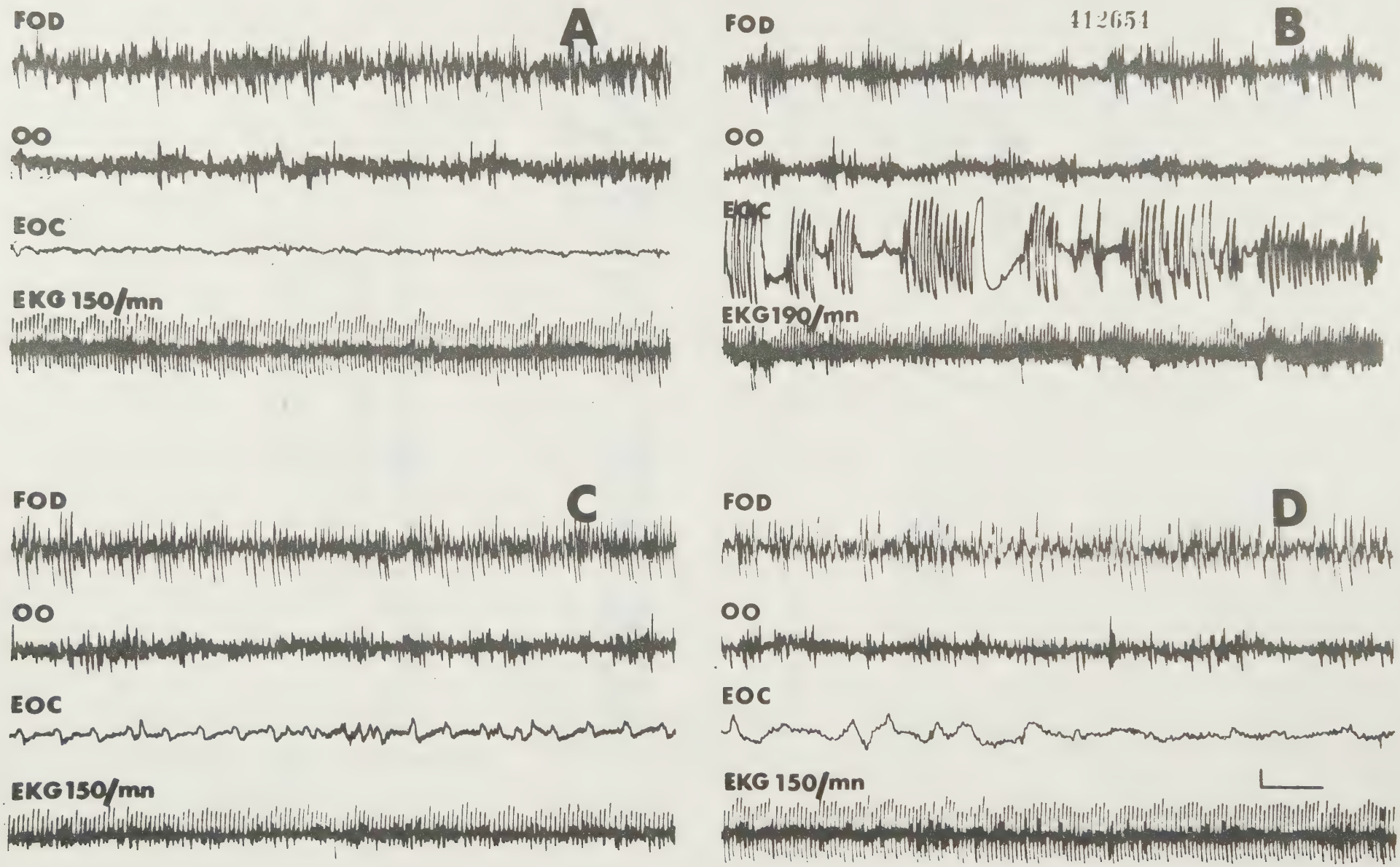
Par rapport aux activités électrocorticographiques témoins (A), l'administration intrapéritonéale de LSD 25 induit successivement :

- (B) un rythme cortical en fuseaux accompagné de mouvements oculaires en bouffées semblables à ceux dérivés lors du sommeil paradoxal.

- (C) un rythme cortical à ondes lentes macrovoltées mais pointues et régulières. Les globes oculaires sont animés de mouvements réguliers et de faible amplitude.

- (D) 48 heures plus tard, le pattern du sommeil lent n'est toujours pas semblable à l'activité initiale.

Etalonnage : 50 µv et 6 s.


A
FOD
OO
EOC
EKG 150/mn
B
FOD
OO
EOC
EKG190/mn
C
FOD
OO
EOC
EKG150/mn
D
FOD
OO
EOC
EKG 150/mn

412654

FIGURE 11

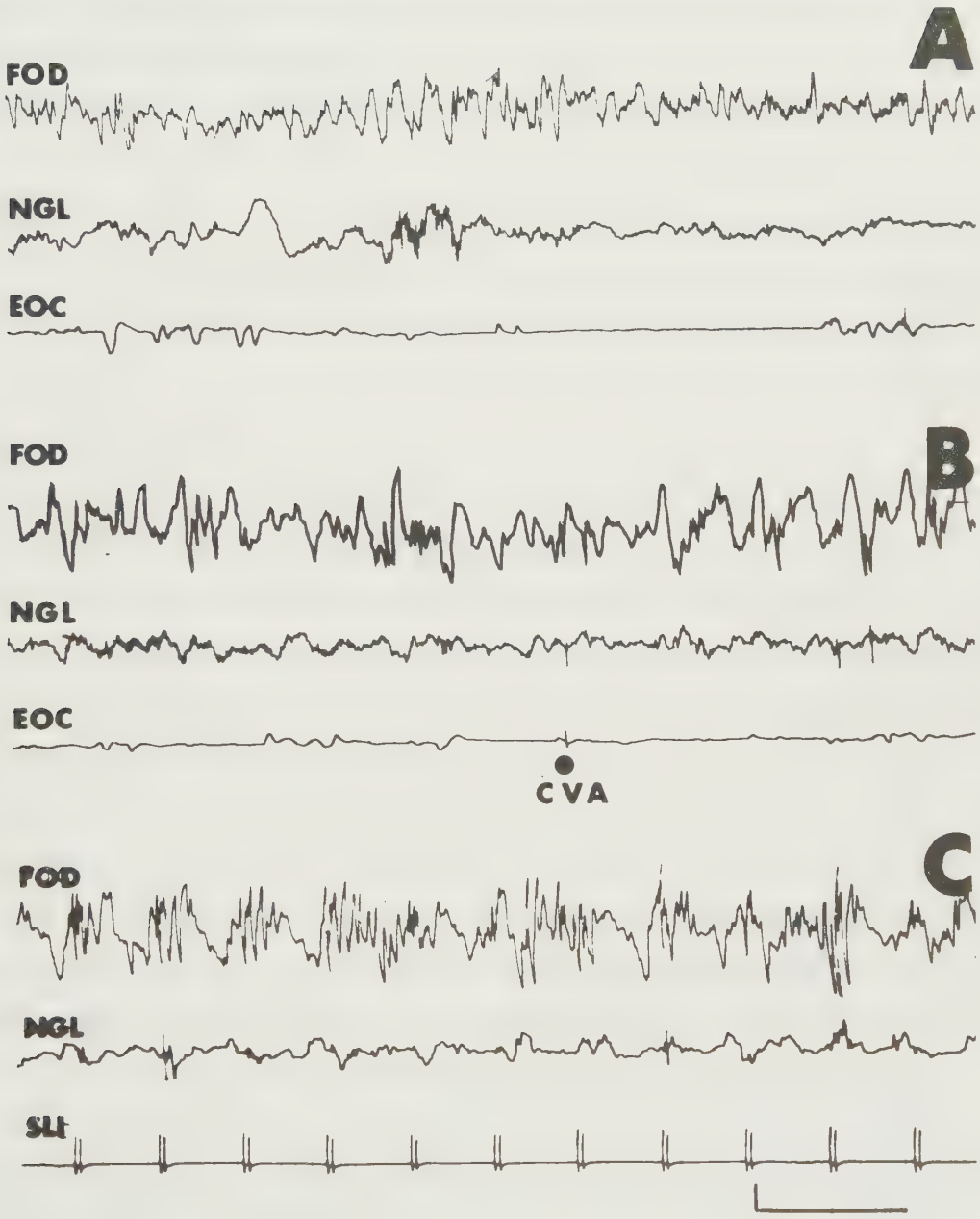
ACTIONS DE L'ATROPINE

SUR L'ELECTROGENESE CORTICALE DU CHAT

L'atropine (70 mg/kg/ip) induit une synchronisation corticale progressive (A et B, respectivement 10 et 30 minutes après l'injection) avec impossibilité, sur le plan électrocorticographique, d'éveiller la préparation (B).

Des grapho-éléments paroxystiques, facilités par la stimulation lumineuse intermittente, apparaissent 1 heure après l'injection (C).

Etalonnage : 50 µv et 0,5 s.


A
FOD
NGL
EOC
B
FOD
NGL
EOC
CVA
C
FOD
NGL
SLI

d'éveil électroencéphalographique sont rares et toujours de très brève durée.

22. Etude polygraphique de l'atropine

Administrée par voie sous cutanée chez le lapin atropine - estérase négatif les manifestations électroencéphalographiques de l'atropine sont proportionnelles à la dose. Quatre mg/kg/iv induisent une synchronisation corticale : développement d'ondes lentes (3 c/s) de 300 à 400 µV et atténuation des réactions d'éveil. Un rythme synchronisé mais rapide résulte d'une posologie de 10 mg/kg/iv. A 70 mg/kg le cortex est envahi pendant 7 à 10 heures de figures paroxystiques rythmiques (polypointes) entrecoupées périodiquement de crises épileptiformes toniques suivies de silence cortical.

Pour le chat, cinq à trente minutes après l'administration sous cutanée de 3 à 50 mg/kg d'atropine, l'activité électrique corticale est constituée d'ondes lentes (2 c/s) et de grande amplitude (250 à 350 µV) semblables à celles du sommeil lent. Elles alternent avec des ondes plus rapides (9 c/s) et de voltage moindre (100 µV) (Figure 11). A un tel E. E. G. de sommeil correspond successivement un comportement d'alerte puis proprement hallucinatoire. Lors de l'apparition des ondes lentes au niveau cortical l'animal est debout et présente une attitude figée, oreilles dressées, respiration accélérée, regard fixe. Puis l'animal tourne en rond, semble désirer se coucher, tente de le faire, se redresse immédiatement et explore de nouveau son habitat. Pendant plus de 2 heures, tentatives de se coucher et activité exploratoire alternent régulièrement. Les mouvements oculaires sont fréquents et rapides, la mydriase est maximum, la queue est animée de mouvements incessants, les mâchoires s'ouvrent et se ferment périodiquement. La phase proprement hallucinatoire se marque par un comportement de chasse et de prise de nourriture : l'animal donne de fréquents coups de pattes en l'air et sur le sol, les griffes sorties. Il suit une proie imaginaire, se tapit : les narines en mouvement, les oreilles alternativement dressées et couchées, l'animal guette puis bondit sur sa proie. Des mouvements de lèchement des

babines et de mastication terminent la séquence comportementale. L'activité motrice diminue peu à peu mais l'animal est agité de tremblements convulsifs au moindre stimulus. La stimulation lumineuse intermittente augmente ces tremblements convulsifs qui deviennent synchrones de l'émission des éclats. A ces myoclonies correspondent au niveau électrocortical des polypointes généralisées, figures paroxystiques traduisant une hyperexcitabilité corticale. Un tel comportement peut se terminer par des crises convulsives épileptiformes à caractères tonique et clonique suivies d'une phase de silence cortical.

A la dose de 70 mg/kg (soit la moitié de la DL 50), l'atropine induit des crises épileptiques spontanées dont le développement et la fréquence sont également facilités par la stimulation lumineuse ou sonore. Vingt quatre heures plus tard, l'activité locomotrice de l'animal est encore réduite.

3. Discussion

L'administration de mescaline est suivie, à court terme, d'une segmentation intestinale importante et d'une inhibition des contractions gastriques. L'augmentation de la fréquence du rythme de base de l'intestin et des contractions de la région pylorique observée à long terme évolue parallèlement aux signes électrocorticographiques de l'intoxication mescalinique. Si la répétition journalière d'une injection de mescaline est suivie de l'atténuation des effets électriques corticaux, les symptômes gastriques et intestinaux observés à long terme ne disparaissent pas. Nous pensons que l'activation et la régularisation des contractions gastriques et, plus encore, l'augmentation du rythme de base de l'intestin correspondent moins à des effets propres à la mescaline qu'à des symptômes généraux liés aux phénomènes psychiques des hallucinations, quelle que soit leur origine. Les effets organo-végétatifs d'origine mescalinique enregistrés chez le chat sont durables et violents : à l'inverse du lapin ils résultent directement de l'administration de la mescaline.

Chez les trois espèces envisagées les effets électroencéphalographiques de la mescaline se ramènent à la présence, au niveau du cortex sensori-moteur, de fuseaux d'une dizaine d'ondes. Leur voltage est inférieur à celui du sommeil lent et leur fréquence variable. Cette activité électroencéphalographique de repos psychosensoriel apparaît après administration de LSD 25. Elle semble être une caractéristique des psychodysleptiques non atropiniques puisque :

a - l' UML 491, dérivé non hallucinogène du LSD 25 à pouvoir anti-sérotonine, ne modifie ni le niveau de vigilance, ni l'activité électrocorticographique du chat. A l'inverse, le BOL 148, hallucinogène, dérivé du LSD 25, dénué de tout pouvoir anti-sérotonine, induit une alternance régulière de fuseaux d'ondes macrovoltées pendant plusieurs heures.

b - les déviations comportementales maximum observées coïncident avec une telle activité.

L'absence d'effet électroencéphalographique de l'UML 491 signifie également que cette activité en fuseaux n'est pas directement reliable à l'action anti-sérotonine des psychodysleptiques.

L'activité corticale à ondes lentes groupées en fuseaux correspond au rythme de base du cortex du lapin et du chat. Les influx inhibiteurs ou facilitateurs issus des centres sous-jacents tendent à la modifier tandis que le cortex rétroagit sur les noyaux infra-corticaux. L'E. E. G. observé après mescaline et même LSD 25 peut s'expliquer par une déconnection du cortex vis à vis des centres sous-corticaux au niveau de la commande tonique de l'éveil. Cette dernière comprend les circuits neuroniques existant entre la formation réticulée ascendante inhibitrice et facilitatrice, le complexe cortical de réception et le réseau intra-cortical inhibiteur, le thalamus diffus, l'hypothalamus et la substance grise centrale (DEMESTRESCU et Coll. 46).

Durant l'E. E. G. en fuseaux (mescaline, LSD 25, BOL 148) ou à ondes lentes (atropine), l'éveil électroencéphalographique est partiellement inhibé et en retard sur l'éveil comportemental. Une dissociation totale entre l'E. E. G. et le comportement est observée moins chez le rat et le lapin que

chez le chat. A une attitude d'éveil, figée ou agitée et les yeux grand ouverts, il correspond un rythme électroencéphalographique de repos ou de sommeil lent. Bien que particulièrement évidente pour les psychodysleptiques, une telle dissociation est une caractéristique commune à de nombreux psychotropes hallucinogènes ou non. Quelle que soit l'espèce envisagée le sommeil lent est supprimé pendant un laps de temps variable. Il réapparaît de façon explosive comme si l'inhibition des mécanismes responsables était subitement levée. L'inhibition du sommeil paradoxal par une substance à dominante onirique peut sembler contradictoire. Le mécanisme de ce phénomène doit être recherché au niveau des structures responsables de la génèse du sommeil paradoxal. Il serait produit activement par des structures pontiques sérotonergiques : sa disparition confirme le point d'impact rhombencéphalique de la mescaline et l'intervention des indolamines sur le développement de sa symptomatologie.

Enfin, sur nos enregistrements, des pointes isolées corticales correspondent au comportement hallucinatoire maximum induit par la mescaline et le LSD 25. Ceci confirme l'hypothèse émise par KEY (91) et selon laquelle la source des hallucinations visuelles du LSD 25 serait rétinienne, et non centrale.

La présence d'effets synchronisants chez les substances anti-cholinergiques hallucinogènes telles que l'atropine est d'un grand intérêt quant au mécanisme d'action des psychodysleptiques majeurs puisque le LSD 25 inhibe à la fois la monoamine-oxydase et les cholinestérases (NANDY et Coll., 107). Elle permet d'envisager le rôle respectif des systèmes adrénergiques et cholinergiques dans le comportement global.

L'acétylcholine étant désynchronisante, l'inhibition du système cholinergique peut être une des causes de la synchronisation d'origine atropinique. Bien que BRADLEY (23) suppose une action inhibitrice sur les noyaux thalamiques à projection diffuse, il nous semble que les ondes lentes atropiniques résulteraient de l'activité de structures extra-thalamiques, corticales ou sous-corticales complètement isolées du système ascendant activateur. Une

hypothèse semblable a été émise pour la mescaline.

Vingt cinq pour 100 des lapins possèdent une atropine-estérase qui hydrolyse l'atropine. La présence de ce caractère de nature héréditaire est responsable de leur faible sensibilité à l'égard de l'atropine. Une relation semble se manifester entre les effets électrocorticographiques de la mescaline et l'existence de cet enzyme. Chez les lapins "atropine-estérase négatifs" les symptômes toxiques d'origine mescalinique apparaissent pour une posologie inférieure à celle nécessaire pour les lapins "atropine-estérase positifs" Et ceci est la raison pour laquelle nous avons travaillé sur des animaux "atropine-estérase négatifs".

EN RESUME, le chat présente un comportement stéréotypé très caractéristique sous mescaline alors que, de ce point de vue, sa sensibilité au LSD 25 est moindre, compte tenu de la différence d'activité des deux molécules. Ce rapport de sensibilité est inversé chez le lapin. Ceci est important en raison de la présence, chez ce dernier, d'une forte concentration de diamine-oxydase, responsable du catabolisme de la mescaline.

Cependant, le caractère anxieux du lapin se révèle être un élément favorable pour l'étude des psychodysleptiques. Les troubles gastro-intestinaux discrets mais constants soulignent l'aspect anxiogène des hallucinations.

CHAPITRE DEUXIEME

ISOLEMENT SENSORIEL ET POUVOIR PSYCHODYSLEPTIQUE

L'isolement sensoriel est l'équivalent de la désafférentation, concept psycho-physiologique définissant la privation expérimentale des afférences sensorielles et réalisé sur la préparation "cerveau isolé" de BREMER.

Etudiant le comportement des animaux vis à vis du milieu ambiant, HEBB (77) souligne le rôle primordial de l'environnement sur le développement psychologique de l'organisme au cours de la période de maturité. Des chiens élevés isolément dès leur enfance présentent des troubles de comportement caractéristiques rattachés à une 'immaturité affective et intellectuelle". Il est remarquable que chez l'homme, la privation sensorielle se traduise par une symptomatologie ayant de nombreux points communs avec celle des psychodysleptiques : troubles de la perception des objets, de l'orientation temporelle, du comportement affectif et du schéma corporel accompagné de dépersonnalisation. DOANE et Coll. (50) enregistrent des changements électroencéphalographiques dans le sens d'un ralentissement des ondes. Enfin les phénomènes hallucinatoires d'origine visuelle sont fréquents : images plus ou moins complexes réalisant parfois de véritables "bandes dessinées" (BEXTON et Coll., 14) semblables aux hallucinations visuelles mescaliniques.

1. Etude polygraphique des effets de l'isolement sensoriel sur la symptomatologie des substances à caractère psychodysleptique

Cette expérimentation a été conduite chez le lapin et le chat. Pour le rat, les symptômes comportementaux induits par la mescaline ne dépendent pas du niveau sonore ambiant car ils résultent moins d'effets sur les structures responsables du comportement émotionnel que d'une incapacité motrice à répondre à toute excitation issue du milieu ambiant. Préalablement

FIGURE 12

INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT SENSORIEL

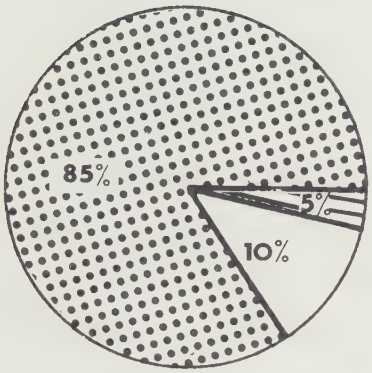
SUR LES EFFETS CENTRAUX DU LSD 25 (5 μg/kg/IV)

CHEZ LE CHAT VIGILE

En haut, variations du niveau de vigilance exprimées en p. 100 par 24 heures après LSD 25.

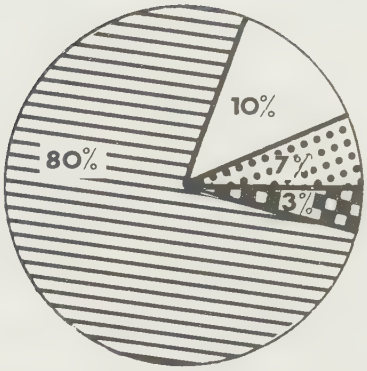
En bas, durée du sommeil lent exprimée en minutes par heure pendant les 8 heures qui suivent l'administration de LSD 25 à des chats maintenus en ambiance sonore normale (+) ou réduite (o), par rapport à l'activité témoin de l'animal en ambiance normale ou habitué à la privation sensorielle (•).

On observe que, par rapport à l'ambiance normale, la privation sensorielle transforme l'effet éveillant du LSD 25 en une synchronisation corticale permanente.

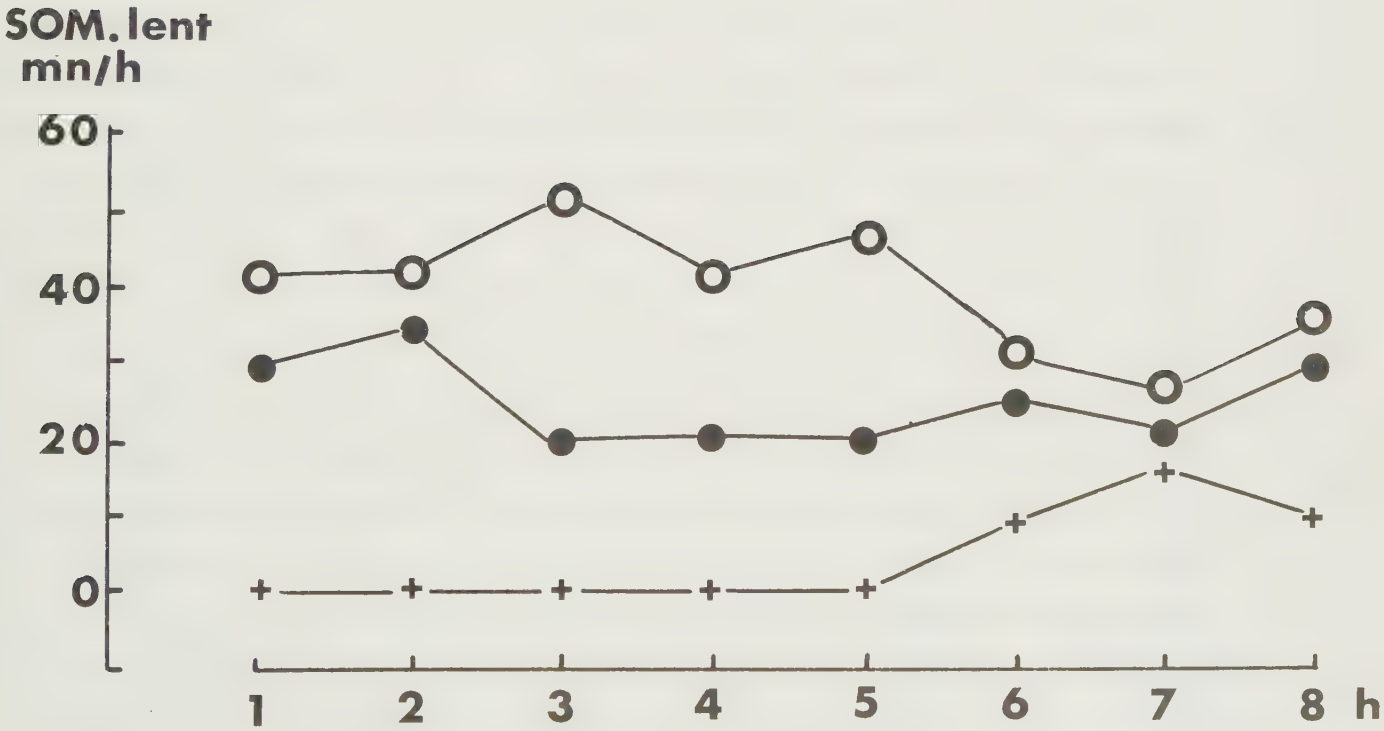


Amb. NORMALE

eveil
repos
som. lent
som. rapide



PRI. SENSORIELLE



à notre étude pharmacologique nous avons déterminé les modifications du comportement et du niveau de vigilance résultant de la privation sensorielle chez le lapin et le chat.

La privation sensorielle se traduit sur le niveau de vigilance du lapin par une augmentation du pourcentage d'éveil. En raison de son caractère anxieux, l'habituation à cette ambiance nouvelle est difficile à obtenir : elle est marquée par la réapparition d'une alternance veille-sommeil normale. Chez le chat, le retour aux valeurs initiales d'alternance veille-sommeil est complet au-delà de 72 heures, hormis une réduction du pourcentage d'éveil (15 p. 100) et de la durée des phases de sommeil paradoxal compensée par l'augmentation de leur fréquence.

Obtenus à forte posologie les effets hallucinogènes de l'atropine sont, sinon indépendants, du moins peu influencés par le milieu ambiant. Il en est de même pour la symptomatologie mescalinique chez le lapin. Par contre, l'apparition des phénomènes hallucinatoires comportementaux d'origine mescalinique est facilitée par la privation sensorielle chez le chat. En ambiance normale, bien que les symptômes organo-végétatifs soient inchangés la réaction initiale d'éveil est accrue au dépend des stades caractérisés par une activité électroencéphalographique en fuseaux. Dans les deux cas, le sommeil lent ne réapparaît que 6 à 7 heures après l'administration de mescaline.

Nous avons précédemment mis en évidence que, en ambiance sonore contrôlée, le LSD 25 induit chez le chat, durant le premier nycthémère, une augmentation du pourcentage de repos (E. E. G. en fuseaux) et de sommeil lent. En ambiance normale, une désynchronisation corticale permanente suit l'administration intraveineuse du LSD 25 : les sommeils paradoxal et lent sont totalement supprimés, et le pourcentage de l'activité en fuseaux réduit (Figure 12). Sur le plan polygraphique, une différence fondamentale a été observée entre la mescaline et le LSD 25 : l'administration de mescaline est suivie d'effets puissants le long du tractus gastro-intestinal; à l'inverse, l'action centrale du LSD 25 est accompagnée de troubles autonomes digestifs discrets et non douloureux. Ceci expliquerait que l'action centrale du LSD 25 soit

étroitement liée à l'environnement. Nos résultats vont dans le sens de BRADLEY et KEY (23) : ils estiment que, contrairement à l'amphétamine, l'action éveillante du LSD 25 est moins la conséquence d'un effet direct sur le mécanisme d'éveil (formation réticulée mésencéphalique) que d'un phénomène indirect, par augmentation de la sensibilité aux conditions environnantes.

2. Actions de la mescaline et du LSD 25 sur des préparations curarisées, spinales et démyélées, décérébrées

Malgré les difficultés éprouvées pour relier les variations spontanées des activités électriques du cerveau à l'ensemble des informations reçues par le système nerveux central nous avons recherché, chez le chat et le lapin, les mécanismes de l'influence exercée par le milieu ambiant sur les effets psychodysleptiques du LSD 25 et de la mescaline :

- sur des préparations curarisées, spinales et démyélées, décérébrées
- sur les activités évoquées au niveau cortical par des stimulations périphériques lumineuses.

21. Préparations curarisées

L'E. E. G. du chat curarisé comprend un mélange d'activité microvoltée rapide (12 c/s) et macrovoltée (200 µV) à 6 – 7 c/s. Comme chez l'animal vigile en ambiance normale, l'administration de LSD 25 (5 µg/kg/iv) est suivie de la disparition persistante de toute activité lente et de l'aplatissement de l'E. E. G.. La mescaline (5 mg/kg/iv) est synchronisante : fuseaux d'ondes lentes séparés par une activité à 4-5 c/s. Le rythme hippocampique d'éveil (9-11 c/s) est remplacé par une activité irrégulière caractéristique du repos. Contrairement à l'animal vigile les modifications électroencéphalographiques d'origine mescalinique ne sont pas accompagnées de tachycardie.

22. Préparations spinales et démyélées

Sur les préparations "encéphale isolé" couplées à une destruction totale de la moelle épinière, l'exclusion des voies afférentes du corps et des

FIGURE 13

EFFETS CENTRAUX ET ELECTROCARDIOGRAPHIQUES
DE LA MESCALINE ET DU LSD 25
CHEZ LE LAPIN SPINAL ET DEMYELE
PAR RAPPORT AU LAPIN VIGILE NORMAL

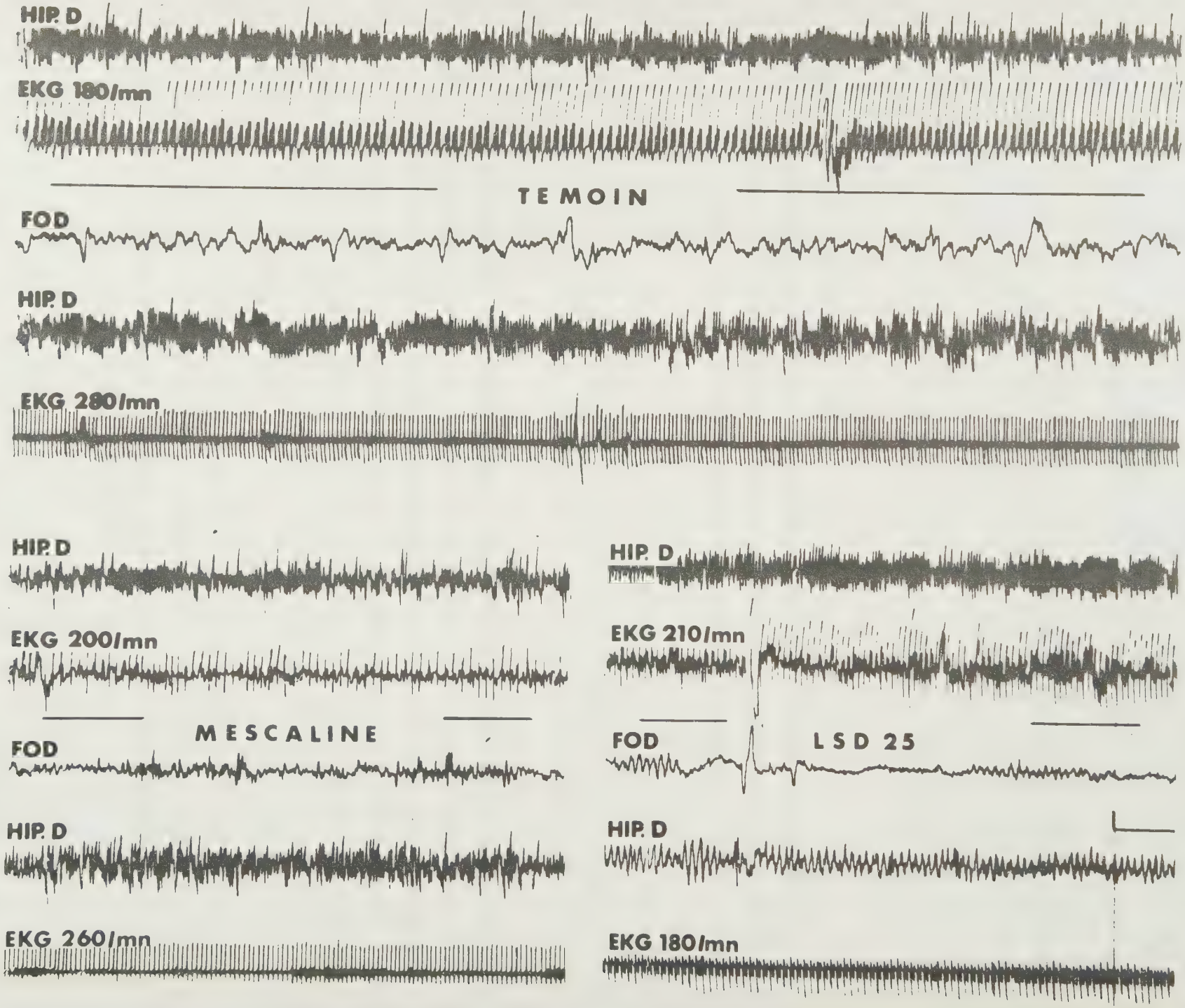
Pour chacun des trois enregistrements présentés, les pistes 1 et 2 correspondent au lapin vigile normal, les pistes 3, 4 et 5 au lapin spinal et démyélé.

Indépendamment de la préparation, la mescaline (10 mg/kg/iv) induit une synchronisation corticale et une activité hippocampique de repos.

L'action du LSD 25 (25 µg/kg/iv) est, au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe, potentialisée par la destruction de la moelle épinière : ceci se traduit, chez le lapin démyélé, par la présence de bouffées régulières d'ondes lentes en dérivation sensori-motrice et le ralentissement notable de l'hippocampogramme.

L'augmentation du rythme cardiaque, due à la suppression de la moelle épinière (TEMOIN), inhibe la tachycardie mescalinique et facilite l'action bradycardisante du LSD 25.

Etalonnage : 50 µv et 3 s.


HIP. D
EKG 180/mn
TEMOIN
FOD
HIP. D
EKG 280/mn
HIP. D
EKG 200/mn
MESCALINE
FOD
HIP. D
EKG 260/mn
HIP. D
EKG 210/mn
FOD
LSD 25
HIP. D
EKG 180/mn

membres au cortex est totale. Afin de conserver l'animal vivant d'une façon chronique la section doit être réalisée non pas au niveau de la lère vertèbre cervicale mais au-delà de la troisième.

221. Expérimentation chez le lapin

L'E. E. G. du lapin démyélé ou spinal est constitué d'ondes microvoltées (10 à 15 µV) et rapides (15 c/s). Un rythme rapide mais plus ample (25-35 µV) et quelques ondes lentes (7-10 c/s) non isolées correspondent à l'assoupissement comportemental de l'animal. La simple section de la moelle entre la troisième et la quatrième vertèbre cervicale induit un rythme microvolté de 9 - 10 c/s en région frontale et 4 - 5 c/s sur le cortex occipital. Quelques bouffées d'ondes lentes se développent sur le cortex moteur. Vingt quatre à quarante huit heures plus tard, l'E. E. G. est plat et dépourvu de toute activité macrovoltée et lente. Si vingt quatre heures après la section l'hippocampogramme est normal, soixante douze heures plus tard sa fréquence est ralentie.

Sur le plan cardiovasculaire, la section ou l'exclusion mécanique de la moelle s'accompagne d'une forte tachycardie (augmentation de 50 à 70 p. 100) permanente et d'arythmie périodique, parallèlement à un ralentissement respiratoire.

Sur le plan comportemental, l'exclusion de la moelle est suivie d'une paralysie des organes de la motricité volontaire, postérieurs à la section. Des mouvements de pédalage des membres antérieurs et une hypermotilité de la tête persistent cependant.

L'activité électroencéphalographique de la mescaline (10 mg/kg/iv) diffère chez le lapin spinal et démyélé. Chez le premier les bouffées d'ondes lentes macrovoltées disparaissent puis réapparaissent progressivement sous forme d'ondes positives - négatives, isolées puis groupées. Chez le lapin démyélé (Figure 13), après une brève période d'éveil des fuseaux d'ondes de 9 - 10 c/s et 70 µV envahissent progressivement le cortex en dérivation fronto-occipitale. La symptomatologie mescalinique est en cela semblable à celle de la chlorpromazine. L'hippocampogramme évolue parallèlement au

cortex : activité régulière et augmentation de l'amplitude caractéristiques du sommeil paradoxal.

Sur le plan comportemental et organo-végétatif, la mescaline exacerbe, comme chez l'animal vigile, le comportement oral : mastication et mouvements de déglutition à vide, salivation, lèchement des babines . L'hypertonie périodique des muscles cervicaux correspond aux mouvements saccadés de la tête. En raison de l'accélération du rythme cardiaque consécutif à la destruction de la moelle, la tachycardie est soit inhibée soit remplacée par une brève réaction bradycardisante.

Si nous considérons maintenant l'action du LSD 25 (25 µg/kg/iv) nous constatons que l'exclusion de la moelle ne modifie pas ses symptômes au niveau cortical mais renforce ses effets hippocampiques (Figure 13) : électrocorticogramme aplati auquel sont surimposées quelques bouffées d'ondes régulières, lentes (1-3 c/s) et amples (100 µV) tandis que l'amplitude et la fréquence de l'activité hippocampique diminuent de 60 p. 100 pendant plus de 6 heures. Le LSD 25 induit une bradycardie de longue durée (diminution de 40 p. 100) accompagnée d'une diminution d'amplitude et d'une inversion périodique du complexe QRS. Sur le plan comportemental l'animal est hyperexcitable.

222. Expérimentation chez le chat

L'activité électroencéphalographique du chat est liée au niveau de la section médullaire. Une section haute nécessite la mise sous respiration artificielle de l'animal. Elle induit la présence de fuseaux d'ondes rapides (9 - 10 c/s) et de voltage variant entre 100 et 500 µV. Ils sont séparés par un rythme aplati (10 à 20 µV). La fréquence d'apparition de ces fuseaux est régulière et voisine de 20 par minute. Si la section est réalisée à un plus bas niveau (D_2), l'E. E. G. comprend des ondes d'amplitude irrégulière mais inférieure à 100 µV auxquelles se superposent quelques bouffées d'ondes rapides (9 c/s) et macrovoltées (250 µV). Dans les deux cas, le rythme cardiaque est élevé et supérieur à 200 par minute (augmentation de 30-40 p. 100).

L'action de la mescaline (5 mg/kg) se ramène, sur les animaux à moelle sectionnée en C_4, à la disparition de l'activité corticale en fuseaux et

FIGURE 14

EFFETS DE LA MESCALINE ET DU LSD 25

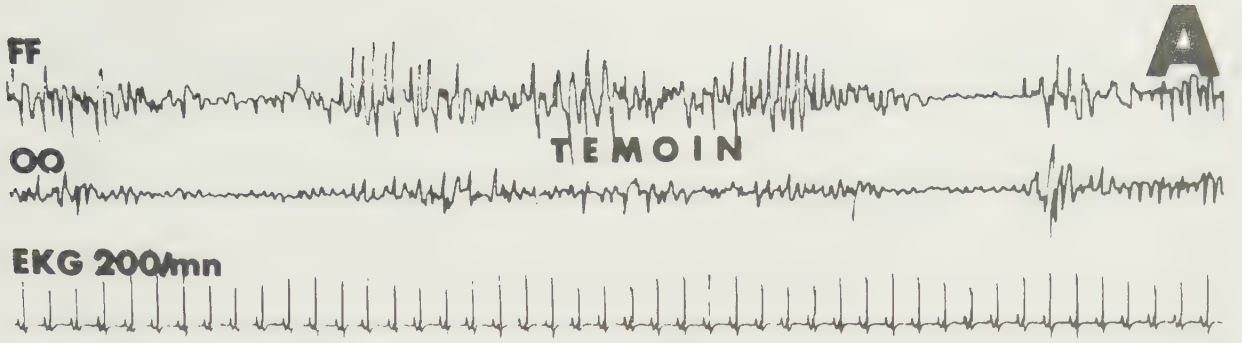
SUR L'ELECTROGENESE CORTICALE

DU CHAT SPINAL EN C.4 (Respiration artificielle)

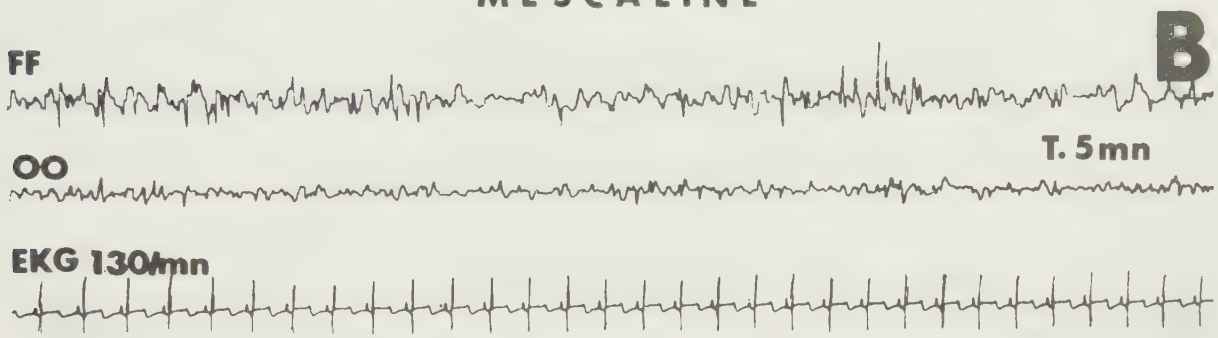
Par rapport à l'activité initiale en fuseaux réguliers d'ondes macrovoltées (A), la mescaline (5 mg/kg/iv) présente une action inhibitrice immédiate (B, 5 minutes après l'injection) mais de courte durée : réapparition de l'activité en fuseaux 60 minutes plus tard (C).

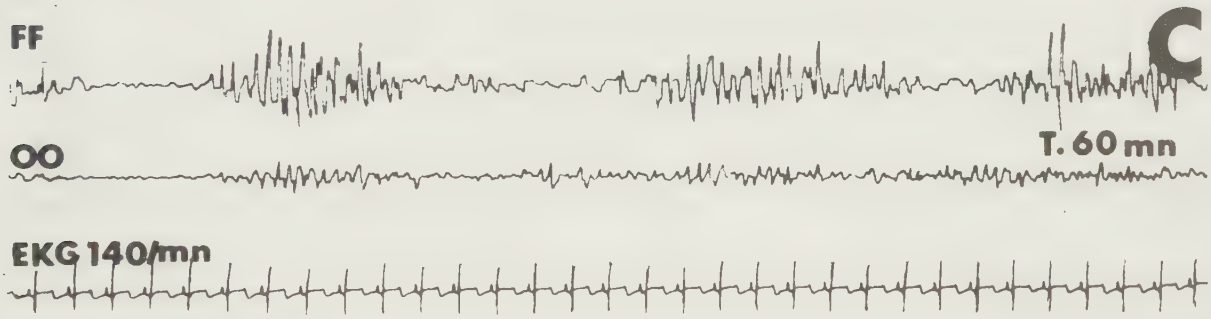
L'inhibition des fuseaux d'ondes macrovoltées induite par le LSD 25 (5µg/kg/iv) est rapide (D, 10 minutes après injection) et prolongée (E, 60 minutes après injection).

Etalonnage : 50 µv et 1 s.

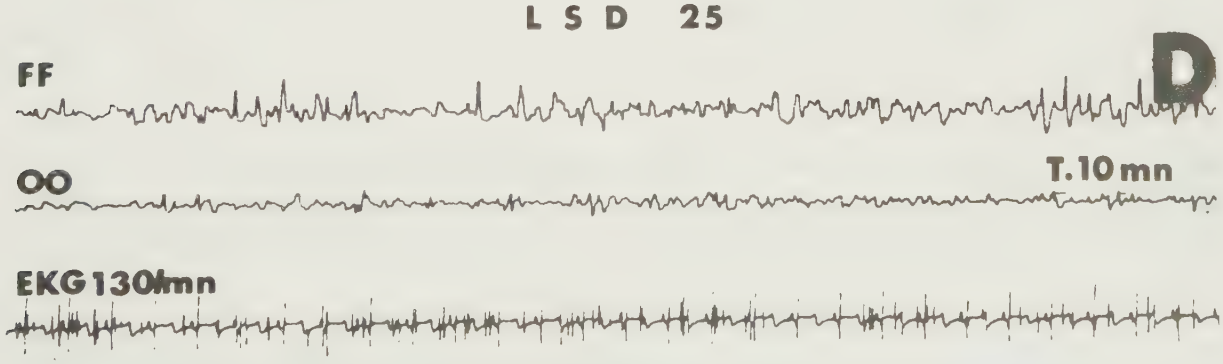


MESCALINE





L S D 25



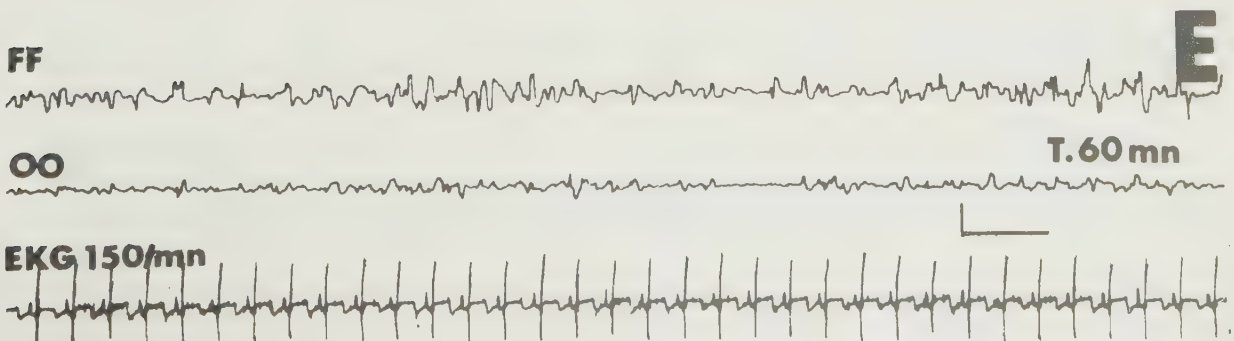


FIGURE 15

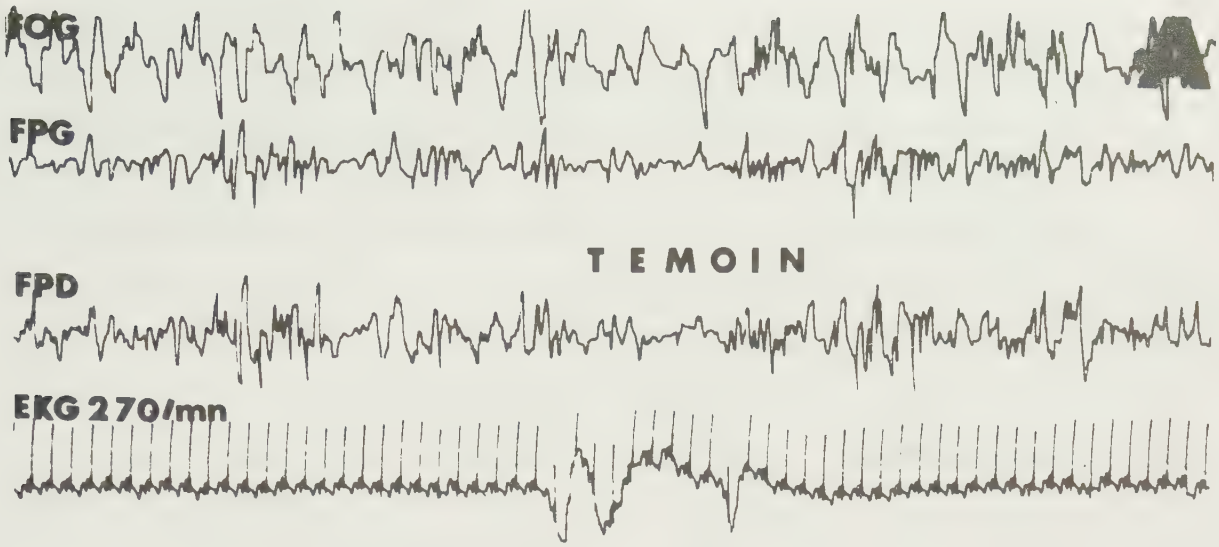
EFFETS DE LA MESCALINE ET DU LSD 25

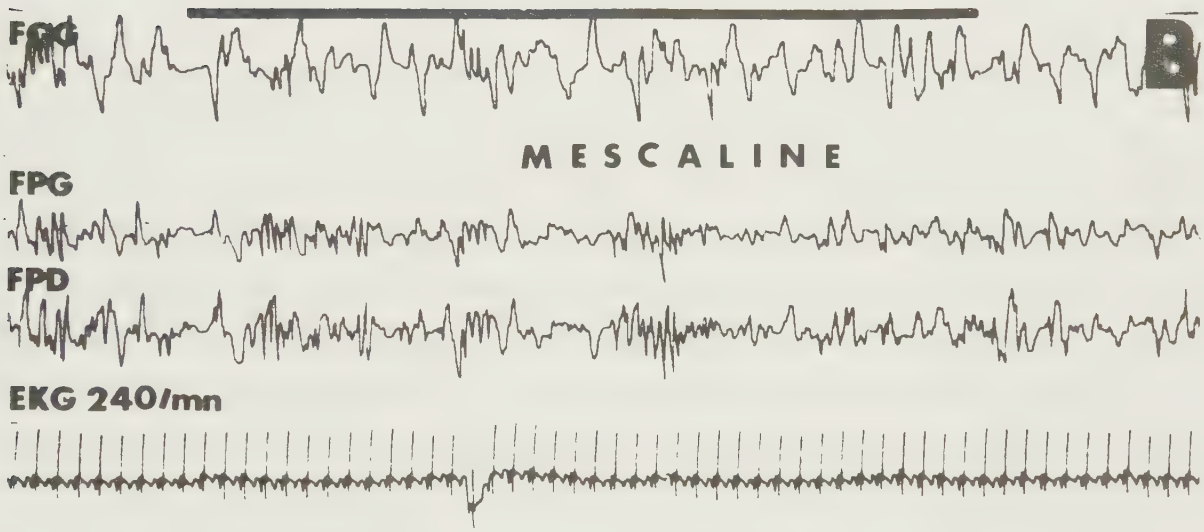
SUR L'ELECTROGENESE CORTICALE

DU CHAT DECEREBRE

Par rapport à l'activité témoin (A), la mescaline (B) et le LSD 25 (C) restent sans action vis à vis de la synchronisation corticale dérivée sur les préparations "cerveau isolé".

Etalonnage : 50 µv et 1 s.


FOG
A
FPG
TEMOIN
FPD
EKG 270/mn


FOG
B
MESCALINE
FPG
FPD
EKG 240/mn

FOG
C
LSD 25
FPG
FPD
EKG 240/mn

à son remplacement par de longues bouffées d'ondes de 50 à 100 µV séparées par un E. E. G. plat. Les fuseaux réapparaissent progressivement 60 minutes plus tard avec un phénomène de "rebond" qui pourrait correspondre à l'action synchronisante de la mescaline (Figure 14) observé chez l'animal vigile. Particulièrement sur les préparations spinales à section haute, la mescaline est bradycardisante : une telle action est durable et conduit à un rythme cardiaque semblable à celui de l'animal normal vigile.

Chez les préparations spinales à section basse (D_2), la mescaline est synchronisante : en dérivation motrice de longues périodes d'ondes lentes (1 à 2 c/s) et macrovoltées (400 µV) sont séparées par une activité à 8 c/s et de 150 µV. Parfois elle induit, sur une telle préparation, une activité en fuseaux semblable à celle observée chez l'animal témoin après section de la moelle épinière en C_4.

Une telle différence d'action en fonction du niveau de la section médullaire ne se retrouve pas pour le LSD 25. Accompagnée d'une faible tachycardie, l'action du LSD 25 (5 µg/kg/iv) est discrète après section de la moelle en D_2 : remplacement, en dérivation motrice, des bouffées d'ondes rapides et de voltage élevé par des ondes lentes isolées. Quarante à soixante dix minutes plus tard, l'activité initiale réapparaît progressivement. Chez les chats à moelle sectionnée en C_4, l'activité en fuseaux disparaît après LSD 25, tant au niveau moteur que sensitif, pendant plusieurs heures (Figure 14).

Comme nous l'avons remarqué chez le lapin, l'élimination complète de la moelle facilite l'action du LSD 25 : aplatissement de l'E. E. G. sur l'ensemble des hémisphères cérébraux. Administrée préventivement (30 minutes) et curativement, par voie intraveineuse, la chlorpromazine (1 mg/kg) et à un degré moindre, la réserpine (0, 5 mg/kg) s'opposent aux symptômes électroencéphalographiques du LSD 25 chez le chat spinal. Il y a respectivement non disparition et réapparition presque immédiate des fuseaux d'ondes macrovoltées.

23. Préparations décérébrées

Après la section du tronc cérébral entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs, l'E. E. G. du chat présente des ondes régulières

macrovoltées (400 à 500 µV) de 2 à 4 c/s auxquelles se mèlent quelques bouffées d'ondes rapides et de voltage moindre (Figure 15). Le rythme électrocardiographique est élevé (270 par minute) et la respiration ralentie.

Sur le plan électroencéphalographique, l'administration de mescaline (5 mg/kg/iv) ou de LSD 25 (5-20 µg/kg/iv) est inefficace : la disparition des bouffées d'ondes rapides et la présence de rares ondes pointues représentent respectivement l'action de la mescaline et du LSD 25 (Figure 15). Sur le plan organo-végétatif, les deux psychodysleptiques administrés sont faiblement bradycardisants.

3. Potentiels évoqués corticaux visuels (P. Ev. C.V.)

Le comportement global résulte de la réception, de l'intégration et de l'interprétation des messages afférents et des ordres moteurs qui en découlent. Un tel processus est réalisé par un travail à prédominance corticale, modulé par les noyaux sous-corticaux. L'enregistrement des potentiels évoqués au niveau du cortex sensitif primaire et secondaire permet de déterminer les modifications caractéristiques de la structuration des afférences spécifiques corticales qui se manifestent parallèlement aux hallucinations. Nous n'ignorons cependant pas que les variations du pattern de l'activité évoquée corticale peuvent résulter, outre d'une action purement corticale, d'effets au niveau de deux étages infra-corticaux : soit effets purement périphériques au niveau de l'organe récepteur lui-même, soit actions médullaires et sous-corticales. Celles-ci se traduisent respectivement, le long des grandes voies sensitives par des variations de la vitesse de conduction du message afférent et par des phénomènes de filtrage ou transmission préférentielle dans les divers relais synaptiques.

Nous avons précédemment signalé que l'origine des hallucinations visuelles violentes constatées après administration de mescaline et du LSD 25 serait d'ordre périphérique (KEY, 91). Dans ce sens, les potentiels évoqués au niveau cortical par une stimulation lumineuse itérative ont été enregistrés chez le lapin et le chat vigiles porteurs d'électrodes chro-

niques et sur des préparations aiguës curarisées ou décérébrées. Nous avons réalisé une étude comparative de l'influence de médiateurs chimiques (sérotonine) et de médicaments du système nerveux central à symptomatologie opposée : hypnotiques, tranquillisants majeurs et psychoanaleptiques.

Les paramètres étudiés sont les suivants :

- latence d'induction : elle représente la vitesse de conduction de l'information, de la périphérie vers les aires corticales
- amplitude : elle traduit l'excitabilité du cortex
- complexicité de la structuration de la réponse corticale i. . . e. . . la présence ou l'absence de "spikes" supplémentaires, surimposés aux ondes principales positives et / ou négatives. Ils correspondent à des fibres nerveuses conductrices de l'information de natures diverses
- activité oscillatoire (post-décharge) qui suit le potentiel évoqué proprement dit. Elle correspond à une action thalamique chez le sujet non narcotisé
- reproductibilité i. . . e. . . l'induction éventuelle, par les substances pharmacologiques, d'un phénomène d'habituation sous la stimulation lumineuse itérative.

Chez les préparations aiguës curarisées ou décérébrées, l'excitabilité corticale et, plus généralement, des structures nerveuses responsables de l'activité visuelle a été envisagée également par le biais du phénomène d'entraînement cortical et de la notion de période réfractaire relative ou absolue en émettant des éclats jumelés séparés par un délai compris entre 15 et 150 millisecondes.

31. Actions de psychotropes non hallucinogènes

Administré par voie intraveineuse à la dose anesthésique (ou intra-artérielle au 1/4 à la dose précédente) le pentobarbital sodique (NEMBUTAL, ND) augmente la latence d'apparition de l'activité évoquée corticale, diminue l'amplitude de l'onde négative puis supprime l'onde positive ; les spikes et les post-décharges disparaissent. La chlorpromazine (15 mg/kg/ia et

20 mg/kg/iv) augmente la latence, diminue l'amplitude de l'onde positive et inhibe l'onde négative. Dix minutes après son administration le P. Ev. C. V. est totalement inhibé.

Contrairement aux barbituriques et tranquillisants majeurs, la strychnine (0, 1 mg/kg /iv) augmente l'amplitude de l'onde positive et, à un moindre degré, négative tout en réduisant la latence. La caféine (10 mg/kg), excitant cortical non convulsivant, facilite le P. Ev. C. V. par augmentation du voltage des ondes positives et négatives sans modification du temps de latence. Quant à l'amphétamine (5 mg/kg/iv) elle n'a pas modifié le P. Ev.C. V. chez le lapin mais l'a réduit chez le chat. Enfin, l'administration intracarotidienne de 5-HT (2 µg/kg) reste inefficace tandis qu'à forte posologie (2000 µg/kg) elle réduit l'activité évoquée corticale.

2. Actions des psychodysleptiques

A l'inverse des psychotropes non hallucinogènes les modalités d'action des psychodysleptiques ne sont pas reproductibles. Administrée par voie intraveineuse ou intra-artérielle la mescaline (10 mg/kg) diminue ou ne modifie pas le temps de latence. Après un aplatissement passager l'amplitude du P. Ev. C. V. augmente de 20 p. 100 (Figure 16). La présence des spikes et des post-décharges est facilitée. Chez le chat curarisé la mescaline diminue la fréquence optimum d'entraînement cortical (2-4 c/s contre 7 - 10 c/s) (Figure 17), parallèlement à l'augmentation de l'amplitude des P. Ev. C. V.. Elle supprime la facilitation, par stimulation lumineuse rapide (50 c/s), de l'entraînement cortical et de l'amplitude des potentiels émis à 4 c/s. Elle ne modifie pas les périodes réfractaires relatives et absolues.

La décérébration supprime l'inhibition par la mescaline de l'entraînement cortical (Figure 17). Chez le chat vigile, l'action mescalinique est caractérisée par ses variations spontanées, non liées à celle de l'électrogenèse corticale, et provoquées, dépendantes du milieu ambiant. Dans ce dernier cas l'interprétation des relations activité évoquée - milieu ambiant reste difficile : d'une manière générale nous avons observé que l'isolement sensoriel facilite et régularise l'action de la mescaline.

FIGURE 16

EFFETS DU LSD 25 ET DE LA MESCALINE

SUR LES REPONSES EVOQUEES CORTICALES VISUELLES

CHEZ LE CHAT VIGILE

En haut, après une augmentation passagère de l'onde positive, l'amplitude du potentiel évoqué décroît régulièrement après injection intraveineuse de LSD 25 (60 µg/kg) (T, témoin).

En bas, par rapport à l'activité évoquée initiale (A), la mescaline (10 mg/kg) réduit l'amplitude de la réponse à court terme (B), tandis qu'elle la facilite à plus long terme (C).

(Chaque graphique représente la moyenne de 30 réponses évoquées successives ; étalonnage : 200 µv et 25 ms).

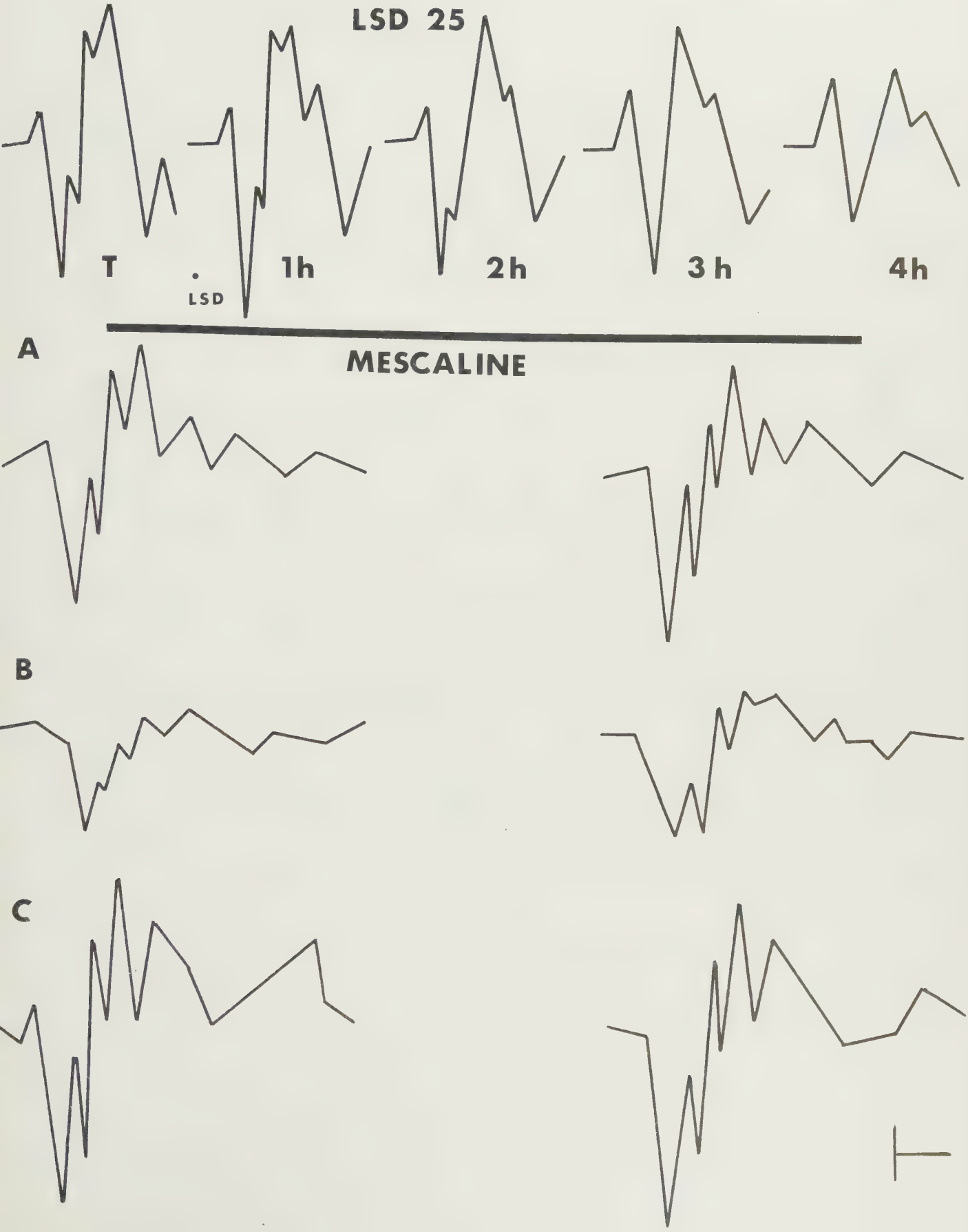

LSD 25
T
LSD
1h
2h
3 h
4h
A
MESCALINE
B
C

FIGURE 17

EFFETS DE LA MESCALINE

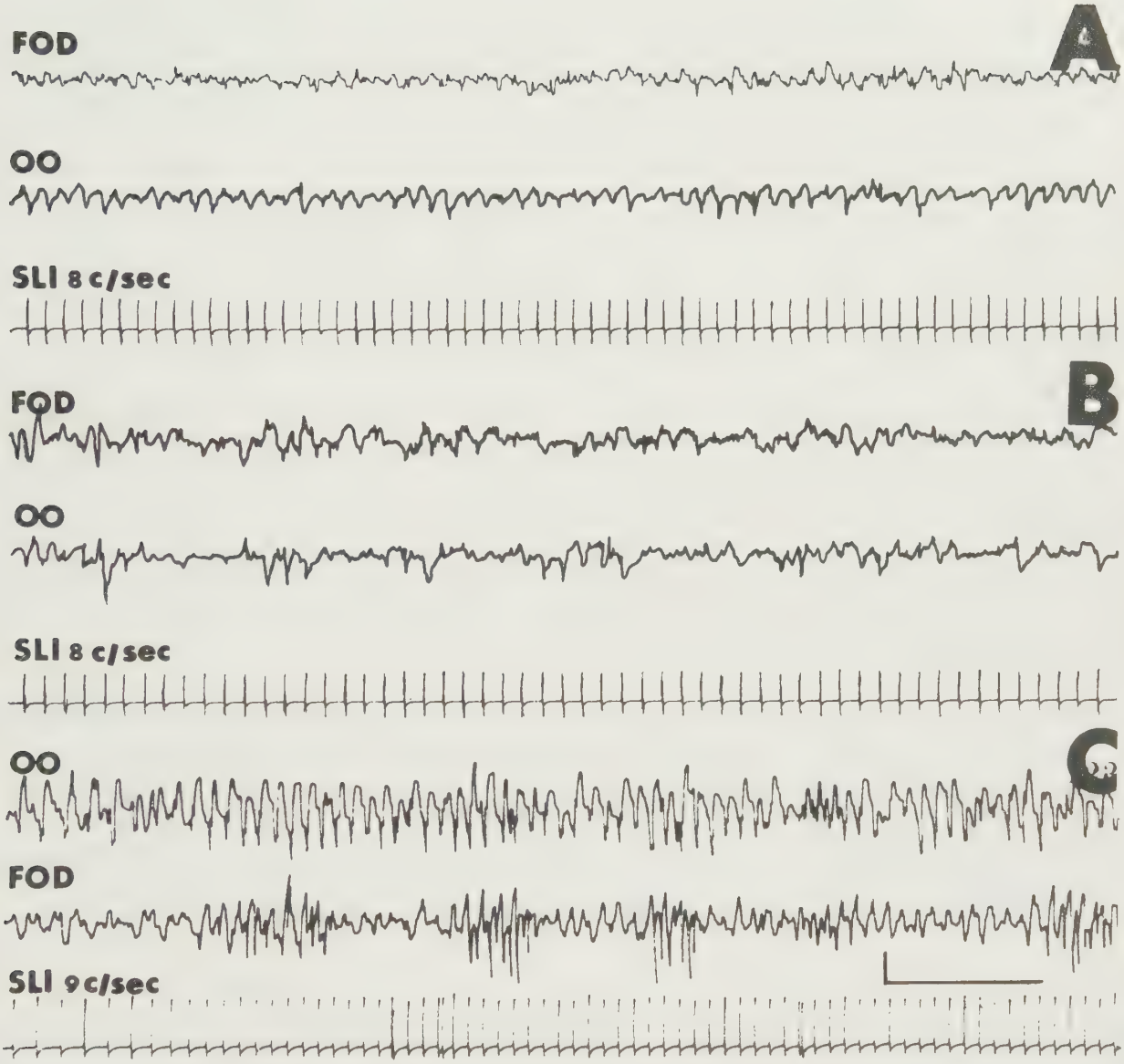
SUR L'ENTRAINEMENT CORTICAL OBTENU

CHEZ LE CHAT CURARISE

En A, entraînement cortical pour une stimulation lumineuse intermittente à 8 - 9 c/s.

Après mescaline (10 mg/kg/iv) l'entraînement cortical devient périodique (B). Il redevient normal après section du tronc cérébral entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs (C).

Etalonnage : 50 µv et 1 s.


FOD
A
OO
SLI 8 c/sec
FOD
B
OO
SLI 8 c/sec
OO
C
FOD
SLI 9 c/sec

Sur le plan pharmacologique la mescaline et la 5-HT (10 mg/kg/iv) inhibent brutalement l'action de la caféine (20 µg/kg/iv). En revanche il n'a pas été possible de mettre en évidence une interférence de la mescaline sur l'amphétamine ou vice-versa.

Les effets du LSD 25 sur l'activité évoquée varient avec la posologie, le mode d'administration (iv ou ia), la préparation utilisée. L'ensemble de nos résultats obtenus sur le lapin et le chat curarisés, se ramènent pour une dose faible ou moyenne (60 µg/kg/iv) à une facilitation passagère de moindre durée que l'aplatissement cortical et, à forte dose (1500 µg/kg) à une inhibition persistante. Dans les deux cas, les post-décharges disparaissent. Chez le chat curarisé l'action inhibitrice du LSD 25 porte préférentiellement sur l'onde négative. Si dans la majorité des cas le temps de latence n'a pas varié, à forte dose un aplatissement de l'activité évoquée peut être paradoxalement accompagné d'une diminution de la latence. Chez le chat chronique vigile, le LSD 25 (60 µg/kg/iv) augmente l'amplitude du P. Ev. C. V. par facilitation de l'onde positive pendant 75 à 120 minutes puis progressivement l'amplitude du potentiel diminue et devient minimum 6 heures plus tard (Figure 16). Une telle action est interprétable :

- soit comme résultant d'une facilitation, par le LSD 25, du phénomène d'habituation, jamais observé dans nos conditions expérimentales,
- soit comme un effet dépresseur spécifique du LSD 25.

La persistance de cette activité réduite après un arrêt de 60 minutes de l'émission des éclats confirme la seconde hypothèse.

4. Discussion

L'élimination de la moelle épinière par section ou destruction mécanique ne modifie pas ou facilite l'action mescalinique et potentialise celle du LSD 25. Chez le lapin normal et spinal, le LSD 25 est suivi d'un aplatissement de l'E. E. G. et d'un ralentissement du rythme hippocampique. La combinaison LSD 25 - destruction de la moelle aboutit à une synergie d'effets puisque la seule élimination médullaire produit un ralentissement de l'hippocampogramme. Chez le chat, les effets électroencéphalographiques de la mescaline sem-

blent liés au niveau de la section médullaire : sur les préparations à section basse et E. E. G. désynchronisé la mescaline est synchronisante, sur les préparations à section haute la mescaline inhibe l'E. E. G. en fuseaux. En fait, sur les deux préparations décrites la mescaline induit une activité électroencéphalographique voisine. La différence apparente d'action vient de ce que les activités initiales électroencéphalographiques sont dissemblables. Dans les deux cas, le LSD 25 aplatit l'activité électrique corticale.

La disparition de la réaction d'éveil initiale due à la mescaline sur les préparations "cerveau isolé" démontre la part prise par l'activation des récepteurs périphériques (extéro-récepteurs et propio-récepteurs) dans son mécanisme d'action. Par contre, l'interprétation des modalités d'action du LSD 25 sur les préparations décérébrées est incertaine. En raison de l'isolement sensoriel expérimental parfait réalisé par la décérébration, l'action électroencéphalographique du LSD 25 doit être semblable à celle obtenue chez l'animal normal en état de privation sensorielle, i. . . e. . . une synchronisation (cf. chapitre précédent). Dans ces conditions la présence permanente d'ondes lentes après section entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs pourrait masquer l'action du LSD 25.

L'influence spécifique des informations d'origine périphérique ou médullaire dans le mécanisme d'action des hallucinogènes étudiés est confirmée par la persistance de l'action désynchronisante de la chlorpromazine quelle que soit l'importance de la désafférentation physiologique expérimentale.

L'inhibition par la réserpine des effets centraux du LSD 25 sur les préparations spinales et démyélées intervient une dizaine de minutes après son injection. En raison de ce laps de temps très court elle ne doit pas être rapportée à une action déplétive sur les amines cérébrales. Contrairement au LSD 25, la mescaline ne modifie guère l'activité électrique de l'hippocampe : cette structure doit être le lieu préférentiel d'action du LSD 25 et non de la mescaline.

Enfin, la suppression de la moelle se traduit, chez le lapin, par une augmentation de plus de 100 p. 100 du rythme cardiaque : dans de telles conditions la mescaline, tachycardisante chez le lapin normal, devient

bradycardisante. A l'inverse, les effets cardiaques toxiques du LSD 25 et de la chlorpromazine sont potentialisés par la section médullaire.

La facilitation, par la mescaline, de l'amplitude des ondes positives et négatives du P. Ev. C. V. traduit une action sur l'ensemble des voies suivies par les influx constituant les messages visuels. La mescaline supprime l'entraînement cortical sur les préparations à système nerveux intact. La disparition de cette inhibition après décérébration démontre une action de la mescaline au niveau du tronc cérébral. L'effet le plus frappant nous semble résider moins dans la variation de l'amplitude des ondes du P. Ev. C. V. que dans la manifestation d'une très grande fluctuation spontanée de l'amplitude chez les animaux sous mescaline et LSD 25. En cela nos observations vont dans le sens des travaux de KEY (91) sur le LSD 25. Tout se passe comme si le moindre stimulus parasite survenant pendant l'exposition à une série de stimulus tests avait acquis une signification immédiate. Ceci va dans le sens de la régularisation de l'activité évoquée que nous avons constatée après l'administration des psychodysleptiques, dans le cas où l'animal est maintenu en ambiance sensorielle réduite et stable, la stabilité de l'environnement pouvant être un élément majeur quant à l'effet observé. Le LSD 25 et la mescaline agiraient donc sur les mécanismes d'intégration les plus élevés.

On peut supposer que lors des hallucinations il se produit une inhibition ou une augmentation sélective de la transmission des messages afférents variable dans le temps. Ce concept n'existerait pas sous hypnose puisque, chez l'homme, la suggestion d'une variation de luminance d'un éclat n'est pas en corrélation avec une modification de la réponse évoquée (BECK et Coll. , 12).

EN RESUME, chez l'animal vigile, les effets polygraphiques des hallucinogènes sont fonction du milieu ambiant i. . . e. . . de la masse des informations reçues. Particulièrement nette pour le LSD 25, l'influence de l'isolement sensoriel est plus discrète pour les phénomènes hallucina-

toires mescaliniques. Cette différence de sensibilité vis à vis de la privation sensorielle nous paraît liée aux effets organo-végétatifs induits par ces deux substances. Les symptômes douloureux observés chez le chat après administration de mescaline focalisent l'attention sur les stimulus d'origine interne et créent, non pas un isolement, mais une indifférence vis à vis des stimulus d'origine externe. L'inhibition de l'entraînement cortical par la mescaline chez l'animal normal s'explique par la mise en jeu de processus d'inhibition et de transmission préférentielle qui bloquent les informations visuelles au profit d'autres messages. La non inhibition par la mescaline de l'entraînement cortical chez le chat décérébré résulte de l'absence d'informations d'origine interne. Le LSD 25 n'induit pas de douleurs viscérales violentes : le système nerveux central reste disponible vis à vis du milieu ambiant.

Au cours du chapitre précédent il a été établi une correspondance entre le comportement hallucinatoire et l'apparition, sur le plan électroencéphalographique, d'un rythme proche du repos psychosensoriel. Cet effet est comparable à l'induction d'un état intermédiaire à la veille et au sommeil lors des hallucinations provoquées chez l'homme par l'isolement sensoriel.

- = - = - = - = -

CHAPITRE TROISIEME

ACTIONS DE LA MESCALINE SUR LES POST-DECHARGES ET SUR LE COMPORTEMENT EMOTIONNEL OBTENUS PAR STIMULATION DE L'HIPPOCAMPE ET DE L'HYPOTHALAMUS

L'hippocampe est une structure effectrice par la voie du fornix. Etant en relation anatomique directe avec l'hypothalamus antérieur et le corps mamillaire et indirecte avec la formation réticulée du tronc cérébral, elle se trouve au centre des mécanismes des états de veille et de sommeil (RIMBAUD et Coll., 119). Plus récemment JOUVET (88) a démontré que les voies corticipètes issues des neurones de la formation réticulée pontique responsables de l'activité rapide du sommeil onirique sont en relation étroite avec le système limbique par des voies ascendantes différentes du système réticulaire activateur ascendant. Elément important du circuit de PAPEZ, l'hippocampe interviendrait dans le comportement émotionnel. Parmi les structures sous-corticales, la formation hippocampique présente un seuil convulsivant très bas (KAADA, 90). L'hypothalamus coordonne et contrôle les fonctions végétatives. Sa stimulation peut provoquer, chez le chat conscient, un comportement agressif semblable à celui de l'animal normal, en conflit avec un congénère (HUNSPERGER, 82).

Le comportement affectif est une fonction fondamentale qui mobilise l'ensemble des systèmes de la vie de relation et végétative. Nous nous proposons de déterminer au niveau hippocampique (chat et lapin) et hypothalamique (chat) l'action de la mescaline, du LSD 25 et de quelques psychotropes non hallucinogènes. Les critères mesurés sont les modifications de l'excitabilité des structures envisagées et du comportement entraîné par leur stimulation faradique.

1. Variation de l'excitabilité hippocampique

11. Activités électriques corticale et sous-corticale paroxystiques et comportements induits par la stimulation faradique

Enregistrées chez le lapin et le chat vigiles, les décharges critiques

sont obtenues par la stimulation électrique unilatérale de l'hippocampe dorsal (3 à 4 volts, 30 c/s, 0,5 ms). Après stimulation hippocampique unilatérale, l'hippocampe contro-latéral est d'emblée intéressé par les décharges critiques. Ces dernières diffusent jusqu'au cortex.

Chez le chat, la structuration de l'activité critique hippocampique (Figure 18) est caractérisée par des décharges toniques d'amplitude maximum (1500 à 2000 μV) et de grande fréquence (16 à 30 c/s). Elle est parfois entrecoupée d'une activité paroxystique plus lente. La disparition de la crise est brutale et suivie d'une courte phase de récupération. Au niveau cortical, il se développe durant la crise hippocampique des ondes régulières dont l'amplitude augmente parallèlement à une diminution de la fréquence (stade I). Ultérieurement des pointes puis des décharges cloniques (stade II) épileptiformes envahissent l'ensemble du cortex. La disparition brutale de l'activité paroxystique corticale est concomitante ou retardée par rapport au niveau hippocampique. Un rythme électroencéphalographique lent et microvolté précède le retour à l'activité électrique corticale normale. Dans quelques cas la stimulation hippocampique induit une activité corticale de sommeil.

La nature des comportements obtenus et leur seuil d'induction sont variables selon la zone hippocampique stimulée et l'état de vigilance de l'animal au moment de la stimulation. Les troubles comportementaux sont associés aux décharges paroxystiques hippocampiques. Au cours de notre expérimentation chez le chat, ils se sont ramenés à un comportement de stupeur et une réaction d'arrêt : la fente palpébrale largement ouverte, la pupille dilatée, d'incessants mouvements oculaires se manifestent durant le stade I de l'activité électroencéphalographique. Lors d'une même stimulation, réaction d'arrêt ou activation du comportement (fuite) peuvent se succéder. Durant le stade électroencéphalographique II, l'animal hoche la tête, se gratte avec insistance, parcourt son habitat et présente parfois une crise épileptique comportementale tonique faible. Cette dernière se marque par un raidissement des membres, de l'opistotonos et des mouvements de mastication rythmiques. La fin de la crise comportementale est conco-

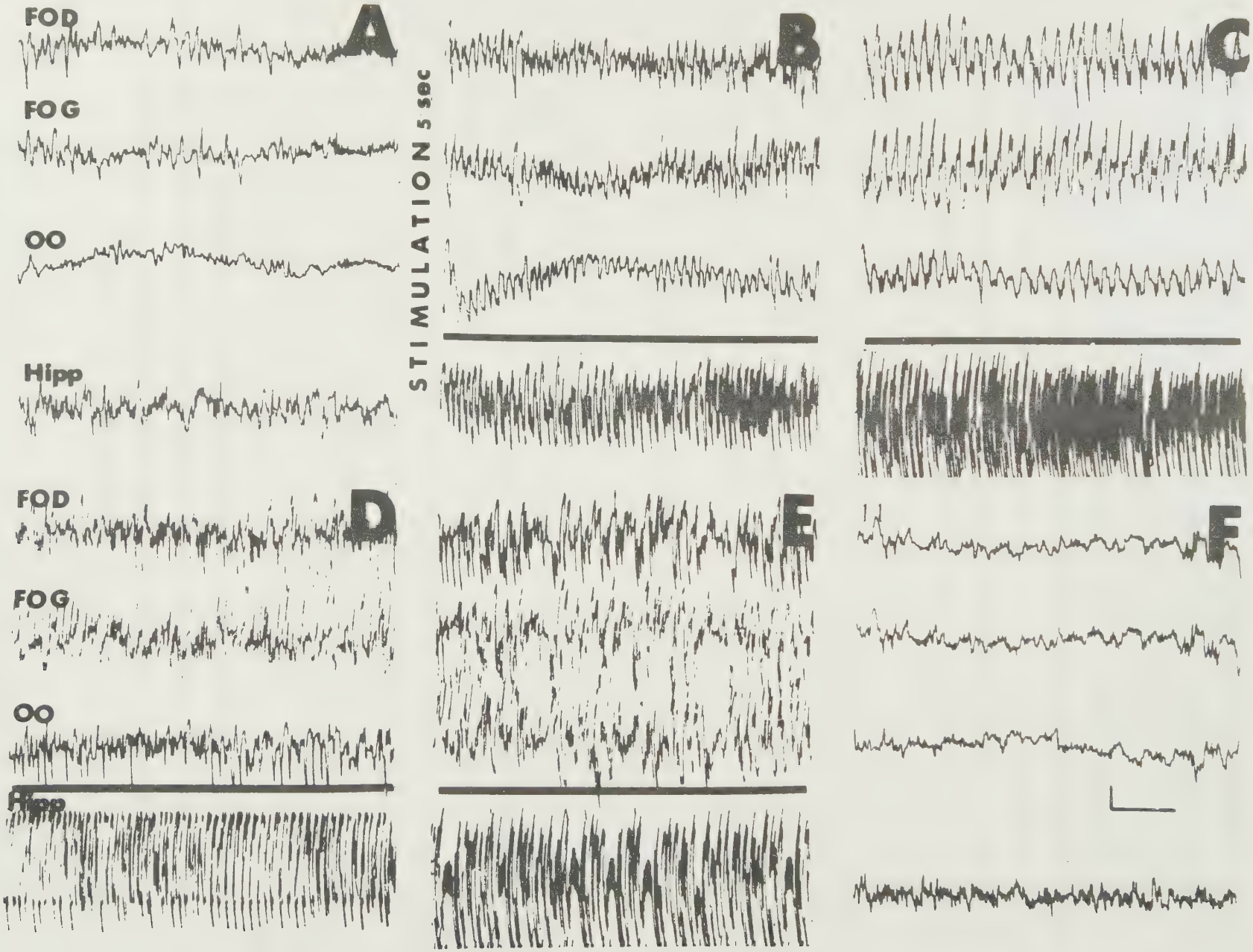
FIGURE 18

EVOLUTION D'UNE CRISE PAROXYSTIQUE HIPPOCAMPIQUE ET CORTICALE INDUITE PAR LA STIMULATION DE L'HIPPOCAMPE DORSAL DROIT CHEZ LE CHAT

En A, activité électrique corticale et hippocampique dorsale gauche immédiatement avant la stimulation.

Dès la fin de la stimulation, l'activité paroxystique se développe au niveau hippocampique (B) puis corticale (C, D, et E). Elle est suivie d'une période de récupération plus ou moins longue (F).

Paramètres de stimulation : 3 volts, 30 c/s, 5 s)
Etalonnage : 50 µv et 1 s.


FOD
FOG
OO
Hipp
A
B
C
STIMULATION 5 sec
FOD
FOG
OO
Hipp
D
E
F

mitante ou précède de quelques secondes la réapparition d'une activité électrique corticale sub-normale. Pendant ou après la stimulation, l'animal miaule plaintivement.

Chez le lapin, les figures paroxystiques et les troubles comportementaux induits par la stimulation de l'hippocampe dorsal sont de moindre intensité pour des paramètres identiques. En particulier, il ne nous a pas été possible chez l'animal non traité de déclencher des crises épileptiformes pour une intensité de stimulation inférieure ou égale à 4 volts. Parallèlement aux décharges hippocampiques, des pointes et des polypointes de 4 à 5 c/s et 900 à 1500 µV envahissent le cortex sensori-moteur pendant 5 à 10 secondes. Les modifications comportementales observées se ramènent soit au déclenchement d'une réaction d'arrêt et d'une attitude d'attente figée, soit à des réactions agressives, l'animal frappant le sol de ses pattes postérieures. Par contre, sur le plan organo-végétatif, les symptômes observés chez le lapin se rapprochent de ceux du chat : mydriase, salivation, mâchonnement et défécation.

12. Pharmacologie de l'hippocampe

L'ensemble des résultats obtenus chez le lapin est réuni dans le tableau IV. Si l'action facilitatrice de la strychnine est fugace, l'administration d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (isoniazide) favorise, avec une relation dose - effet, les post-décharges hippocampiques et corticales. L'amphétamine, qui diminue la concentration de noradrénaline cérébrale (BEAUVALLET, 10) augmente le seuil d'excitabilité et réduit la durée des post-décharges hippocampiques et corticales : une telle action évolue parallèlement à la désynchronisation de l'E. E. G. . A l'inverse, la caféine augmente la durée des post-décharges qui peuvent être suivies de crises électroencéphalographiques et comportementales généralisées.

La chlorpromazine empêche l'accumulation des catécholamines nouvellement formées, et augmente la destruction des catécholamines circulantes sans modifier la concentration en 5-HT. Contrairement au mépro-

bamate, elle potentialise l'action convulsivante de la stimulation hippocampique. Il en est de même pour une surcharge en sérotonine (Figure 19).

Tableau IV

Variation maximum en p. 100 par rapport au témoin de la durée des post-décharges corticales induites par stimulation de l'hippocampe dorsal chez le lapin (- , diminution ; + augmentation)

Substances injectées (voie ip)	Variation en p. 100
Strychnine 0, 1 mg/kg	+ 100
Isoniazide 40 mg/kg	+ 60
Isoniazide 100 mg/kg	+ 160
Amphétamine 1 mg/kg	- 80
Caféine 2, 5 mg/kg	+ 200
Chlorpromazine 1 mg/kg	sans effet
Chlorpromazine 10 mg/kg	+ 180
Meprobamate 5 mg/kg	- 65
Sérotonine 50 µg/kg	+ 100
Mescaline 5 mg/kg	- 40 puis + 30
Mescaline + sérotonine	sans effet
Alpha-cétoglutarate 500 µg/kg	+ 300

L'action de la mescaline est double : à la dose de 5 mg/kg une diminution de la durée, voir une inhibition des post-décharges hippocampiques et corticales, précède une action facilitatrice modérée et prolongée (5 à 6 heures). Fait exceptionnel, l'allongement de la crise comportementale est supérieur à celui de la crise électroencéphalographique et hippocampique. Le retour à l'activité corticale normale est lent et précédé d'un rythme microvolté aplati auquel se superposent des pointes et polypointes isolées. L'administration simultanée de 5-HT et de mescaline conduit à la disparition des effets de la mescaline et de la 5-HT (Figure 19), par antagonisme com-

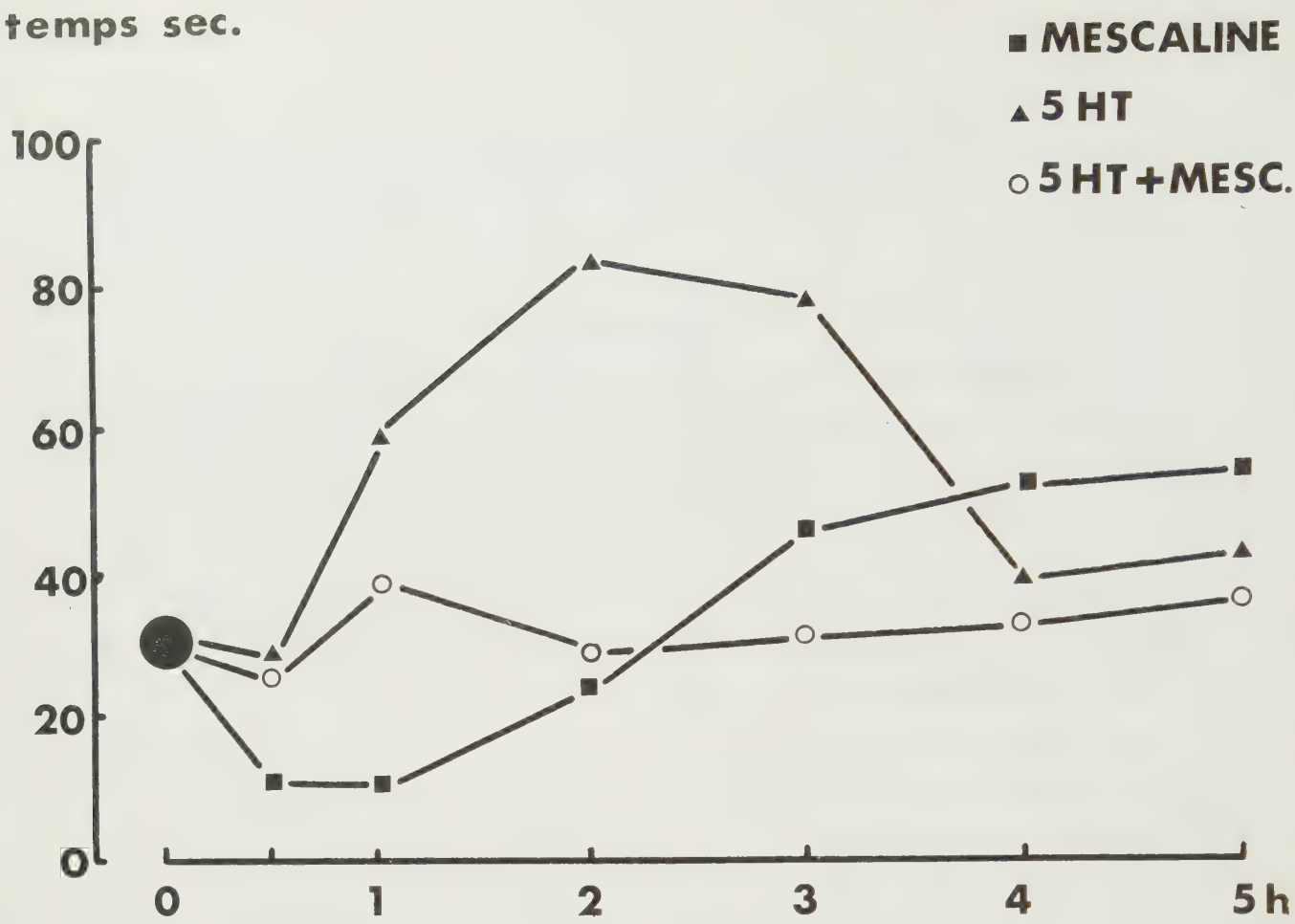


FIGURE 19

VARIATIONS DE LA DUREE DES POST-DECHARGES HIPPOCAMPIQUES APRES MESCALINE (5 mg/kg/IP), SEROTONINE (50 µg/kg/IP) ET MESCALINE + SEROTONINE

La durée des post-décharges est évaluée en secondes, 30 minutes puis 1, 2, 3, 4 et 5 heures après l'injection. Le temps 0 correspond à la durée initiale des post-décharges, préalablement à toute injection des substances étudiées.

Chez le lapin, une surcharge en sérotonine (5-HT, ▲) potentialise pendant plusieurs heures l'action convulsivante de la stimulation hippocampique tandis que l'effet de la mescaline (MESC. ■) varie dans le temps : inhibition suivie d'une facilitation.

L'administration simultanée mescaline + sérotonine (o) conduit

pétitif vraisemblablement. Les résultats obtenus chez le chat vont dans le même sens que ceux décrits pour le lapin.

2. Variation de l'excitabilité hypothalamique chez le chat

Selon le niveau d'implantation de l'électrode la stimulation de la région hypothalamique est suivie d'un comportement de fuite ou d'agressivité.

21. Comportement de fuite

Des paramètres de stimulation précis sont nécessaires : 3 volts, 30 c/s et 0, 3 ms. Après un temps de latence de 25 secondes, le chat se lève, explore son habitat du regard puis le parcourt en flairant le sol. Les oreilles sont dressées, les paupières ouvertes et les yeux en mydriase. Brusquement l'animal saute hors de sa cage. L'arrêt de la stimulation s'accompagne du retour de l'animal et de miaulements "secondaires". Quinze minutes après son injection, le sulfate d'amphétamine (1 mg/kg/ip) facilite la réaction de fuite : il abaisse le seuil d'excitabilité (diminution de 30 p. 100), réduit le temps de latence (diminution de 80 p. 100) et supprime les miaulements "secondaires". La mescaline (5 mg/kg/ip) inhibe le comportement de fuite pendant plus de 6 heures. Par contre la stimulation augmente l'exacerbation mescalinique de la sécrétion salivaire. L'administration de LSD 25 (3 µg/kg/ip) se traduit par un allongement du temps de latence de la réaction de fuite.

22. Comportement agressif

Une stimulation bilatérale sous des paramètres précis (2 volts, 50 c/s, 0, 1 ms) a été nécessaire pour obtenir ce type de comportement. Il débute par une réaction de surprise et d'inquiétude. L'animal tourne la tête à droite et à gauche, fixe un point de sa cage et s'aplatit au sol. Mydriase, élargissement de la fente palpébrale, tachypnée et piloérection sont les principales manifestations végétatives. La queue collée au corps, les oreilles rabattues en arrière, les membres fléchis il s'agite. Les

commissures buccales rétractées, l'animal s'arrête pour émettre des grondements et des félissements.

La reproductibilité du comportement provoqué varie tout au long de la journée. Pour cette raison, il s'est avéré nécessaire, préalablement à son étude pharmacologique, de procéder à l'analyse de l'influence de quelques facteurs psycho-physiologiques : prise de nourriture, jeûne, présence d'un congénère ou d'un rat.

Pour chiffrer le comportement agressif nous nous sommes intéressés à trois séquences comportementales : agitation initiale, grondements, félissements. Une échelle des valeurs a été établie :

0 - absence de la réaction envisagée
1 - réaction faible (temps de latence supérieur à 19 s)
2 - réaction nette (temps de latence compris entre 9 et 19 s)
3 - réaction très nette (temps de latence inférieur à 9 s).

La somme des trois chiffres correspondant aux trois séquences comportementales est une évaluation du comportement agressif : plus elle est élevée plus la réaction est violente. Les variations de l'agressivité sont calculées en pour cent par rapport au cas idéal (100 p. 100) où chacune des trois séquences présente la cote maximum. Chaque animal subit par 24 heures une vingtaine de stimulations répétées avec un intervalle minimum de 5 minutes.

221. Facteurs psycho-physiologiques

Lors de la période pré-prandiale de la journée, l'agressivité est de 31 p. 100. La prise de nourriture double son intensité (66 p. 100) par augmentation de sa reproductibilité et réduction du temps de latence. Elle est nulle durant la période post-prandiale. Un jeûne de 24 heures s'accompagne d'une diminution de l'agressivité et un jeûne hydrique sévère (96 heures) l'inhibe totalement. Toutefois la stimulation redevient efficace dès la présentation de nourriture.

La motivation liée à la présence d'un congénère agit sur la réaction agressive. Un chat stimulé mâle mis en présence d'un chat femelle en œstrus présente une réaction agressive maximum (100 p. 100). Même si le chat ne manifeste pas d'agressivité spontanée à l'encontre d'un rat, la présence de ce dernier augmente la réaction agressive de 40 p. 100. Une moindre motivation est obtenue en confrontant l'animal d'expérience avec un jeune chat de même sexe. Dans ces conditions la réaction agressive n'augmente que de 25 p. 100. La latence des félissements varie dans la proportion de 1 à 10 selon que l'animal regarde ou non son congénère au moment de la stimulation. Le caractère stéréotypé de la réaction agressive est pourtant démontré par la non orientation directe des félissements sur le second chat ou le rat.

222. Pharmacologie de l'agressivité provoquée

Selon leur nature, les substances sont administrées soit plusieurs heures avant la prise de nourriture (mescaline, chlorpromazine) soit durant la phase d'hypoexcitabilité correspondant à la période post-prandiale (sérotonine et amphétamine).

A une dose inactive sur la motilité, la chlorpromazine (0, 8 mg/kg/ip) facilite le déclenchement de l'agressivité spontanée du chat à l'encontre du rat. A l'inverse, elle supprime les séquences comportementales de l'agressivité provoquée : la présence d'un congénère ou d'un rat est suivie de sa réapparition momentanée. L'amphétamine (1 mg/kg/ip) est sans effet sur l'agressivité spontanée chat-rat. Son action sur l'agressivité provoquée est double : une facilitation initiale (augmentation de 65 p. 100) est suivie, quelques heures après, d'un effet inhibiteur. L'augmentation des taux sanguin et cérébral en sérotonine par injection intraveineuse de sulfate de sérotonine (3 mg/kg) facilite la réponse agressive à la stimulation hypothalamique.

Dès la dose de 1 mg/kg/ip la mescaline modifie les réactions agressives sans perturber l'activité motrice de l'animal. L'agressivité spontanée chat - rat est partiellement inhibée. Elle augmente la reproductibilité de la

réaction agressive provoquée par la stimulation électrique. En effet, si par rapport à l'animal témoin, elle reste inchangée en période pré-prandiale, elle conserve une valeur supérieure à 25 p. 100 après la prise de nourriture.

3. Discussion

Les variations de l'excitabilité de l'hippocampe dorsal induites par la mescaline restent modérées. Pour cette raison elles sont susceptibles de résulter moins d'une action spécifique que de l'intervention de deux facteurs généraux, liés entre eux :

- variations des taux de médiateurs chimiques du système nerveux central
- relations avec les phénomènes sous-jacents responsables de l'activité électrique corticale.

a) L'intervention directe des systèmes adrénergiques et sérotonergiques au niveau hippocampique paraît exclue. L'action facilitante de l'isoniazide étant maximum 2 heures après son injection, elle ne peut être la conséquence d'une augmentation du taux des amines biogènes cérébrales : il n'existe donc aucune corrélation entre les effets biochimiques des inhibiteurs de la monoamine-oxydase et leur intervention sur l'excitabilité de l'hippocampe. Le développement de foyers corticaux épileptogènes va de pair avec des modifications de la concentration en acide glutamique (médiateur cortical excitant) et en acide gamma aminobutyrique (GABA ; médiateur inhibiteur du S. N. C.). En constant équilibre dynamique l'un par rapport à l'autre, l'acide glutamique, et non le GABA, pourrait lors des troubles épileptiques s'échapper à travers la barrière hématoméningée. Injecté dans la circulation générale, le GABA inhibe les manifestations convulsives. Après application locale de mescaline sur le cortex des changements passagers des concentrations de GABA et d'acide glutamique se développent parallèlement à la présence d'une activité électrique rapide, microvoltée et de spikes (MISON-CRICHEL et Coll., 101) ; ceci va dans le sens de l'augmentation importante de la durée des post-décharges hippocampiques(+ 300 p. 100) que nous avons constatée après admi-

nistration intraveineuse de l'alpha- cétoglutarate, précurseur de ces deux acides aminés.

b) Une relation plus précise paraît exister entre la synchronisation corticale et hippocampique et le seuil d'excitabilité. Excepté la caféine, excitant cortical sans action importante sur le taux de catécholamines, et le méprobamate qui déprime l'ensemble des fonctions nerveuses, les substances sympathomimétiques désynchronisantes(amphétamine) réduisent les post-décharges, tandis que les neuroplégiques (chlorpromazine) les facilitent. Dans ces conditions, l'action facilitatrice d'une surcharge en 5-HT serait due moins à l'augmentation passagère du taux de 5-HT qu'à son action synchronisante. Cette relation entre l'activation du système d'éveil et l'intensité des post-décharges d'origine hippocampique existe après administration de mescaline. A l'action inhibitrice de la mescaline correspond une activation électroencéphalographique; sa restauration voir son augmentation sont concomitantes d'une tendance à la synchronisation.

Le comportement agressif provoqué par la stimulation de l'hypothalamus présente une excellente reproductibilité et se déroule toujours selon les mêmes séquences comportementales. La réaction provoquée varie au cours de la journée en fonction du comportement alimentaire. Elle n'est pas directement orientée vis à vis d'évènements extérieurs éventuels.

Sur le plan pharmacologique, l'ensemble des résultats met en évidence la dissociation d'effets des substances étudiées sur les comportements agressifs spontané et provoqué. Le premier fait intervenir l'ensemble des fonctions responsables du comportement émotionnel. Le second résulte d'une stimulation localisée en un point précis du système nerveux et met en jeu des réactions stéréotypées indépendantes de la volonté de l'animal. Elles sont, par là même, moins étroitement liées aux effets globaux des drogues administrées. Par contre, ceci permet de localiser le niveau préférentiel d'action de ces drogues : la mescaline est plus active sur la stimulation hypothalamique que hippocam-

pique. Elle diffère de la sérotonine qui agit dans le sens d'une facilitation, aux deux niveaux étudiés, dans les mêmes proportions. Ceci est d'un particulier intérêt car il permet de supposer les deux points suivants :

a) l'absence de relations spécifiques entre les modalités de la genèse du comportement hallucinatoire de la mescaline et la concentration cérébrale ou sanguine en sérotonine. L'antagonisme d'effet mescaline - sérotonine résulte d'un phénomène compétitif au niveau des récepteurs sérotonergiques.

b) ADEY et DUNLOP (1) estiment que l'hippocampe est le principal lieu d'action de la mescaline et du LSD 25 au niveau du système nerveux central. Or nos résultats démontrent que la mescaline intervient modérément sur l'activité électrique et les post-décharges hippocampiques. Son point d'impact spécifique nous paraît hypothalamique plutôt que hippocampique. Une corrélation existe, peut-être, entre l'intensité des réactions organo-végétatives de la mescaline et son point d'impact préférentiel au niveau du S. N. C.

EN RESUME, l'intervention de l'hypothalamus dans la genèse des hallucinations mescaliniques a été établie chez le chat. Il n'en est pas de même pour le LSD 25 qui agirait sur l'hippocampe préférentiellement à l'hypothalamus.

-=-=-=-=-=-

QUATRIEME PARTIE

EFFETS ORGANO-VEGETATIFS DE LA MESCALINE

CHAPITRE I : SYNERGIE ET ANTAGONISME DE L'ACTIVITE HYPER-THERMISANTE DE LA MESCALINE CHEZ LE LAPIN

1. Effets thermisants de la méscaline et du LSD 25 ; relation dose - effet
2. Modifications de ces effets par la réserpine
3. Modifications de ces effets par l'iproniazide
4. Modifications de ces effets par l'imipramine

CHAPITRE II : SYNERGIE ET ANTAGONISME AU NIVEAU DE LA MUSCULATURE LISSE

1. Musculature lisse bronchique (in vivo et in vitro) et intestinale (in vitro)
    - 11. Effets comparés de la mescaline et de la sérotonine
    - 12. Antagonisme mescaline / sérotonine, adrénaline
    - 13. Synergie mescaline / sérotonine, acétylcholine
    - 14. Synergie et antagonisme vis à vis de la mescaline
2. Musculature lisse intestinale in vivo chez le lapin

CHAPITRE III : EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DE LA MESCALINE

1. Action tensionnelle de la mescaline
2. Modifications des effets tensionnels de la mescaline chez le rat
    - 21. Inhibition de la transmission synaptique
    - 22. Mescaline et système cholinergique
    - 23. Mescaline et système adrénergique
    - 24. Antagonisme et synergie mescaline / sérotonine, noradrénaline et acétylcholine

CHAPITRE IV : DISCUSSION

L'administration de mescaline à l'animal vigile modifie l'activité organo-végétative. La diversité et l'intensité des troubles sont à rapprocher du rôle appréciable joué par l'hypothalamus. Par ailleurs, l'étiologie des manifestations organo-végétatives nous est apparue comme fonction de l'espèce animale.

Au cours de ce chapitre nous nous proposons de comparer, avec des psychotropes hallucinogènes ou non, l'action de la mescaline sur les principales fonctions autonomes. L'approche du mécanisme d'action de la mescaline sera réalisée par des tests de synergie et antagonisme. Ils auront pour objet principal les interférences existant entre les psychodysleptiques en général, la mescaline en particulier, et les systèmes adrénergiques, sérotonergiques et cholinergiques.

CHAPITRE PREMIER

SYNERGIE ET ANTAGONISME DE L'ACTIVITE HYPERTHERMISANTE DE LA MESCALINE CHEZ LE LAPIN

Les mécanismes d'une activité hyperthermisante peuvent se ramener schématiquement soit à une action centrale sur les centres thermorégulateurs (pyrogènes bactériens, β tétrahydroxynaphtylamine) soit à une action périphérique par stimulation du métabolisme cellulaire (dinitrophénol), auxquelles s'ajoute la possibilité d'une action mixte.

Si les psychotropes sont, d'une manière générale, hypothermisants pour les dépresseurs et hyperthermisants pour les stimulants, on sait que la corrélation est loin d'être absolue (REVOL, 116) ; hormis le cas de l'hyperthermie liée aux propriétés hallucinogènes des dérivés à structure indolique réelle ou potentielle (DELAY et THUILLIER, 43). On obtient en effet, avec la mescaline, comme avec l'acide lysergique aux doses psychodyslep-

tiques chez l'homme, une forte hyperthermie chez le lapin (BATCHOLD et PLETSCHER, 8). Les modifications apportées par les drogues psychotropes à la température rectale des rongeurs se situent parmi les tests qui témoignent sinon de leurs effets psychodysleptiques, du moins de leur action centrale. Caractérisant les effets hyperthermisants des hallucinogènes chez le lapin et le rat en les comparant avec ceux des précurseurs des amines biogènes (5-HT et DOPA), NAKAJIMA et Coll. (106) constatent que les effets hyperthermisants d'un hallucinogène sont vraisemblablement dus à leurs effets sérotonergiques et seraient en relation avec le mécanisme des hallucinations.

L'activité hyperthermisante de la mescaline est-elle susceptible d'être renforcée ou diminuée de façon identique à celle du LSD 25 (THUILLIER et Coll., 146) ? L'étude, d'une part de la relation dose - effet, d'autre part de l'influence des variations du taux cérébral en sérotonine et en catécholamines sur l'hyperthermie due à la mescaline chez le lapin, permet de répondre à cette question (RUCKEBUSCH et Coll., 124).

1. Effets thermisants de la mescaline et du LSD 25 ; relation dose - effet

La gamme des doses actives de mescaline est très étendue. Dans sa première partie, l'hyperthermie croît rapidement en fonction de la dose à partir de 2 à 3 mg/kg pour des sujets très sensibles placés en cabine insonorisée (Figure 20). La courbe croît ensuite plus lentement : la mort pouvant survenir en hyperthermie pour une dose supérieure à 30 mg/kg.

Ainsi que la mescaline, le LSD 25 est hyperthermisant chez le lapin dès 2 à 5 µg/kg (Figure 20). L'élévation de la température rectale et sa rapidité d'établissement sont proportionnelles à la posologie. Signalons cependant que l'action des hallucinogènes sur la température est liée à l'espèce animale : hyperthermisant chez le lapin, le LSD 25 est hypothermisant, avec relation dose - effet, chez le rat (Figure 21).

L'allure globale de la courbe action / logarithme de la dose de mescaline et de LSD 25 se rapproche de celle décrite par LECHAT et DELEAU (93) pour le LSD 25. Aux faibles doses elle présente un plateau

FIGURE 20

EFFETS COMPARES DE LA RESERPINE

SUR L'ACTIVITE HYPERTHERMISANTE DE LA MESCALINE

ET DU LSD 25 CHEZ LE LAPIN

La mescaline (20 mg/kg/ip, colonnes blanches) et le LSD 25 (20 µg/kg/ip, colonnes noires) sont hyperthermisants. La réserpine (5 mg/kg/ip) renforce l'activité hyperthermisante de la mescaline (colonnes noires et blanches) et non celle du LSD 25 (colonnes pointillées).

in C.R.Soc.Biol.,1965,159 (4),911-914.

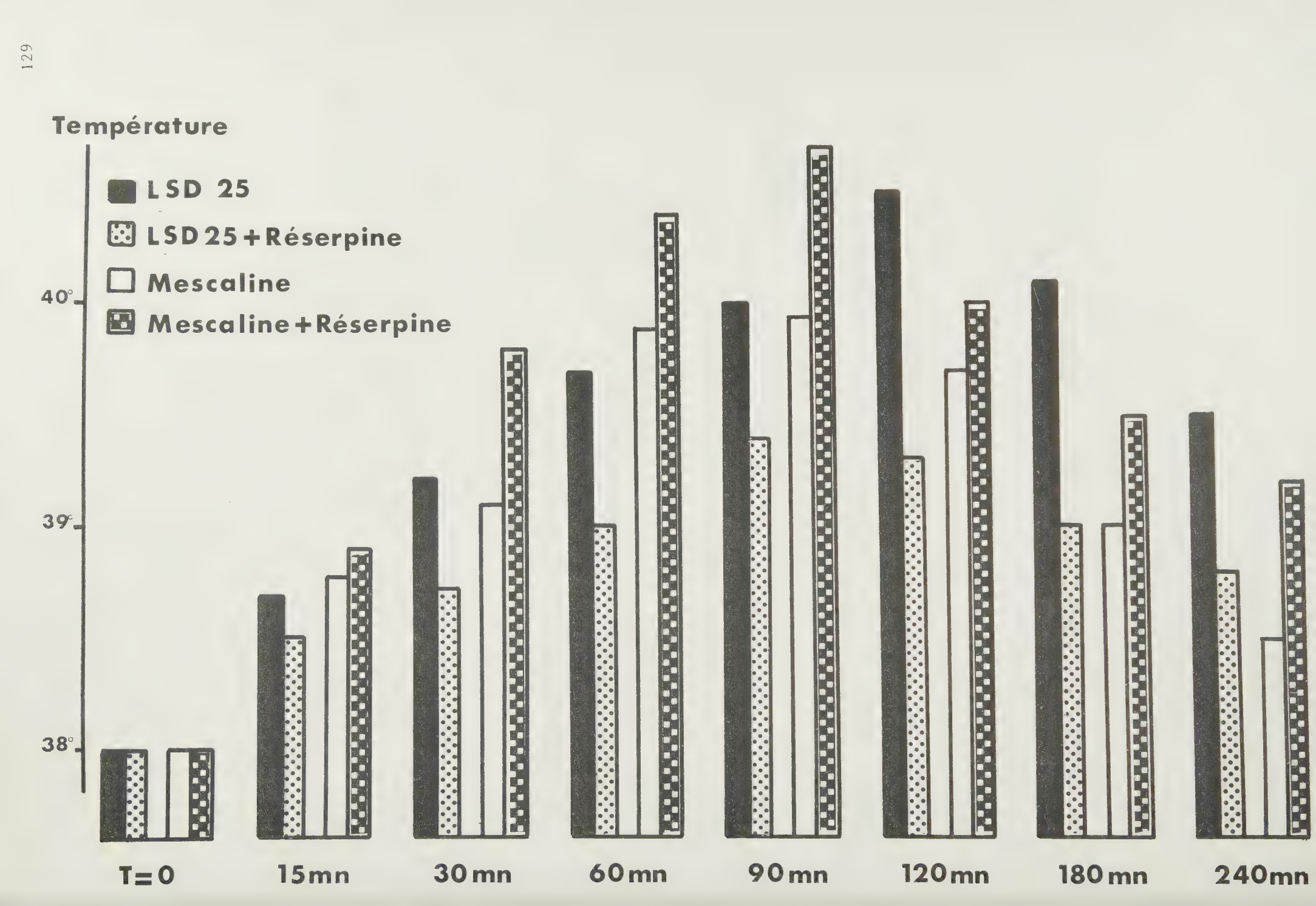

Température
LSD 25
LSD 25 + Réserpine
Mescaline
Mescaline + Réserpine
40°
39°
38°
T=0
15mn
30mn
60mn
90mn
120mn
180mn
240mn

FIGURE 21

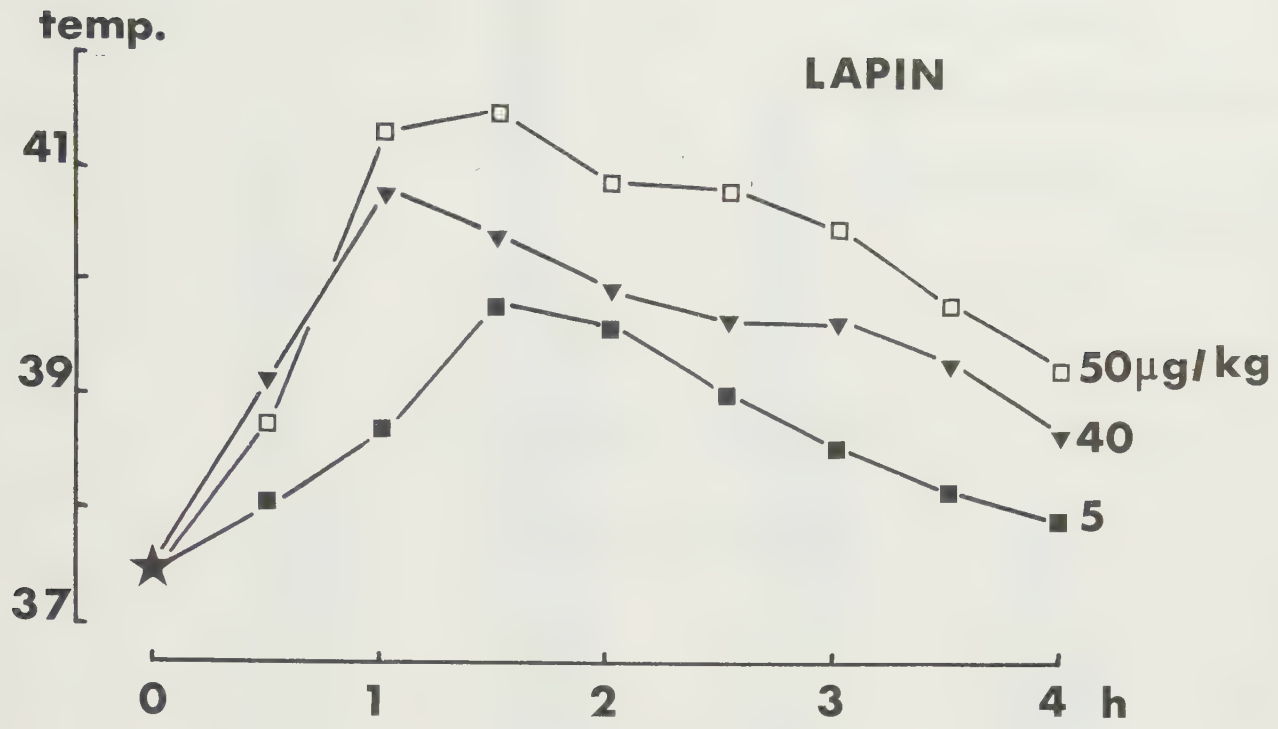
VARIATIONS INTER-SPECIFIQUES

DES EFFETS THERMISANTS DU LSD 25

En abscisse, le temps est exprimé en heures ; en ordonnée, la température en degré. Pour chaque dose les valeurs mentionnées représentent la moyenne de 5 lapins et 10 rats.

Chez le lapin, le LSD 25 est hyperthermisant : l'intensité et la rapidité d'établissement de l'hyperthermie sont proportionnelles à la dose.

Chez le rat, le LSD 25 est hypothermisant, avec une relation dose-effet.


temp.
LAPIN
41
39
37
50µg/kg
40
5
0
1
2
3
4
h

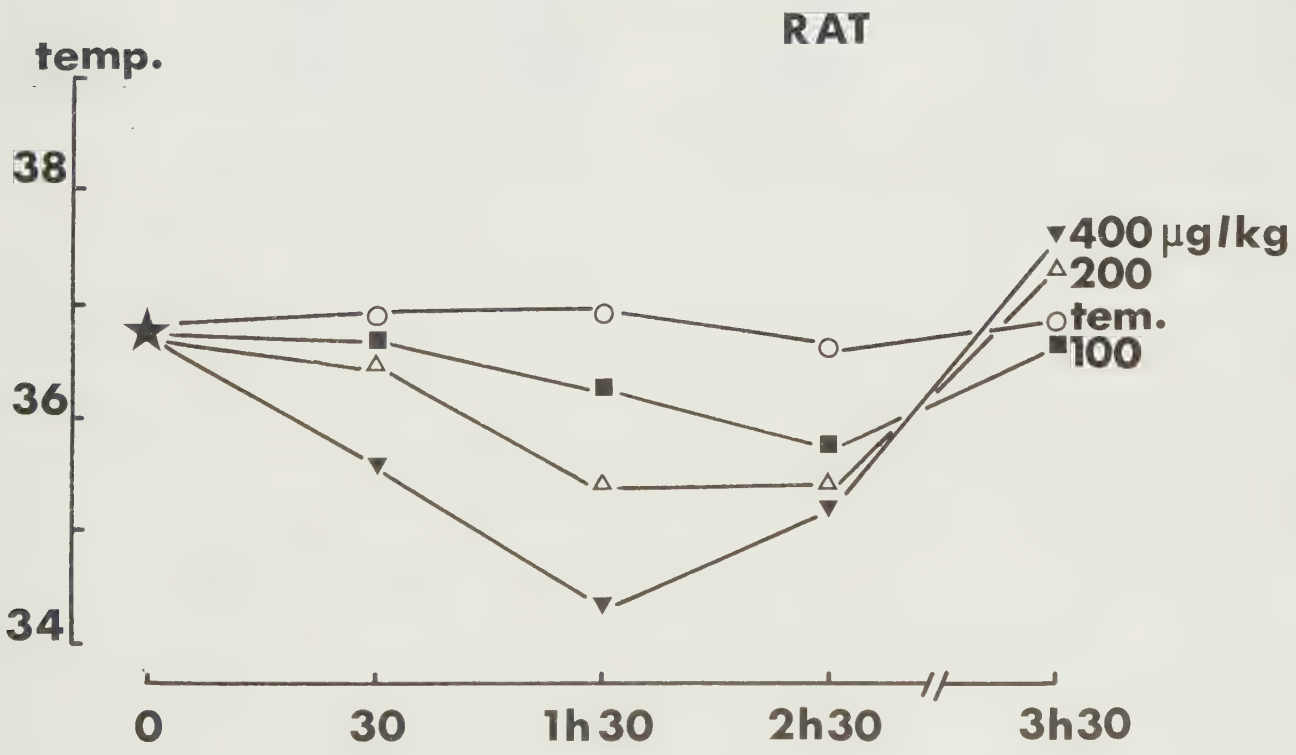

temp.
RAT
38
36
34
400 µg/kg
200
tem.
100
0
30
1h30
2h30
3h30

FIGURE 22

ACTIVITE HYPERTHERMISANTE

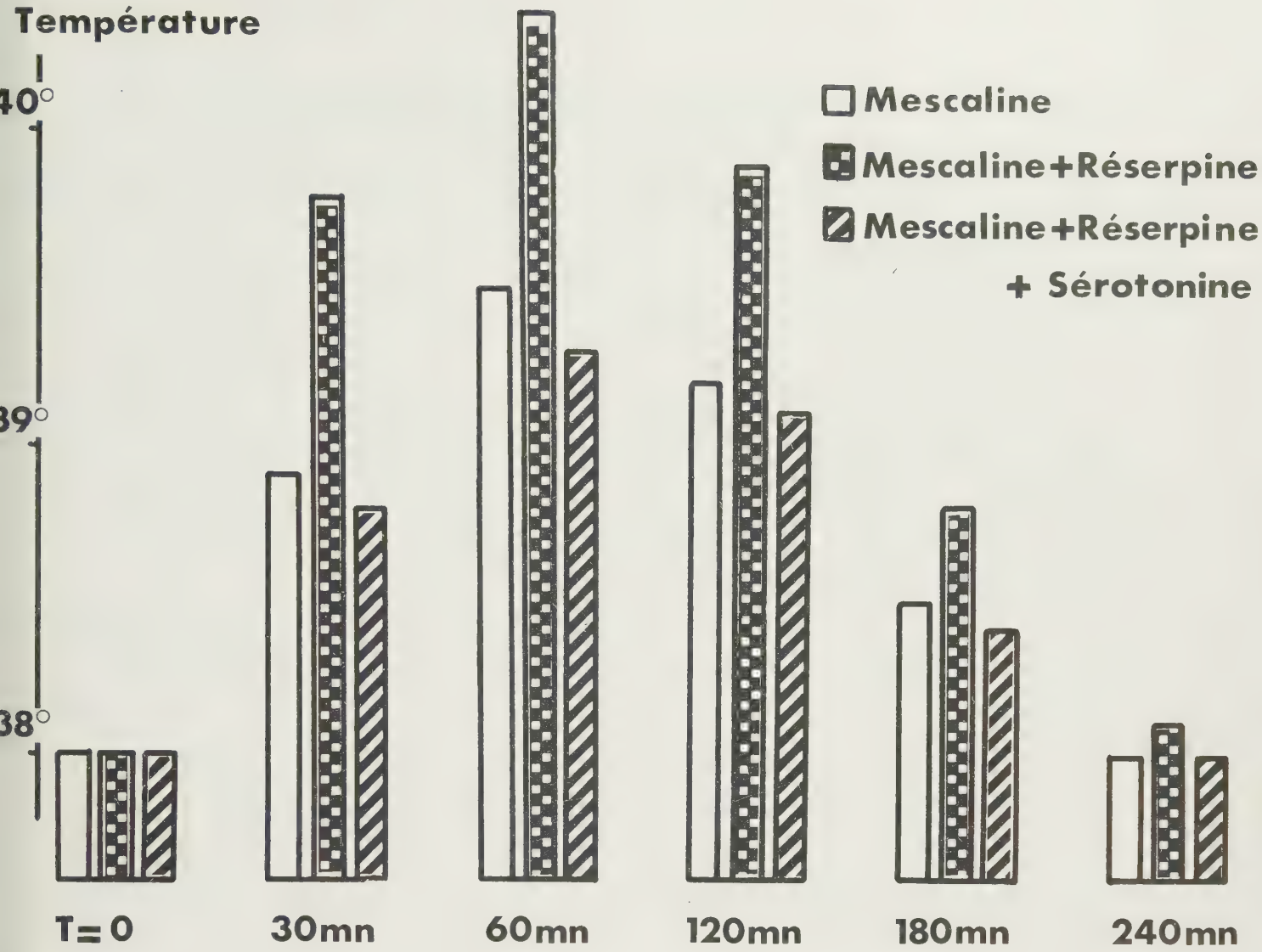
DE LA MESCALINE

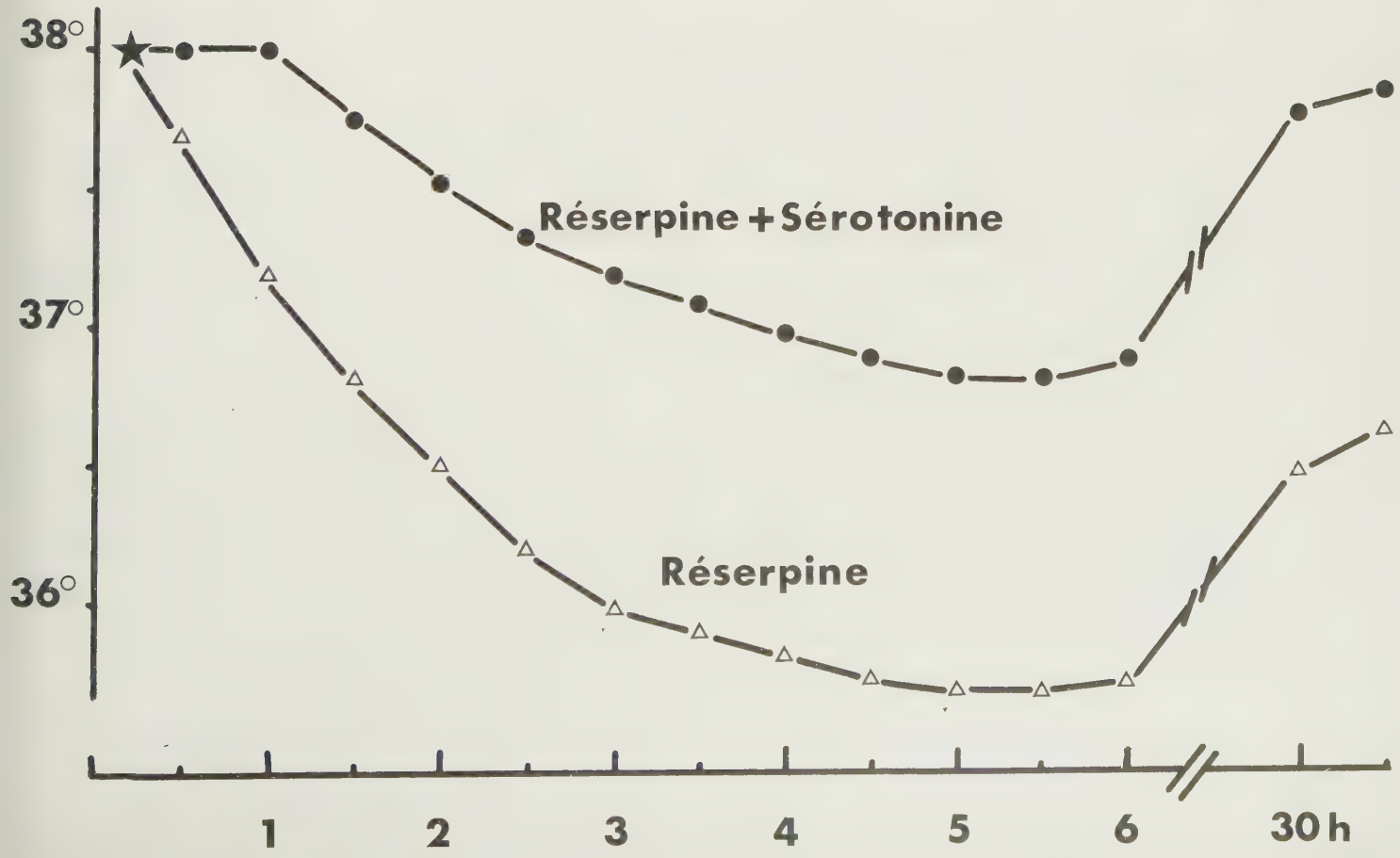
En haut, la réserpine potentialise l'activité hyperthermisante de la mescaline. La sérotonine inhibe cet effet réserpinique.

En bas, la sérotonine s'oppose à l'hypothermie réserpinique.

Réserpine , 5 mg/kg/ip ; Mescaline, 20 mg/kg/iv ; Sérotonine, 2 mg/kg/ip

in C.R.Soc.Biol.,1965,159 (4),911-914


Température
40°
39°
38°
Mescaline
Mescaline+Réserpine
Mescaline+Réserpine
+ Sérotonine
T= 0
30mn
60mn
120mn
180mn
240mn


38°
37°
36°
Réserpine + Sérotonine
Réserpine
1
2
3
4
5
6
30 h

semblable à celui observé pour les pyrogènes bactériens ; aux doses supérieure à 10 µg/kg l'évolution de l'hyperthermie est proche de celle du dinitrophénol. Ceci est en faveur d'une action mixte, centrale aux faibles doses et périphérique aux fortes doses.

2. Modifications de ces effets par la réserpine

Injectée par voie intrapéritonéale à la dose de 5 mg/kg/ip, 24 heures auparavant, la réserpine renforce l'activité hyperthermisante de la mescaline (20 mg/kg/iv) ; phénomène qui ne s'observe jamais avec le LSD 25 (Figure 20). Cette potentialisation, qui apparaît comme hautement significative, est liée en partie à une déplétion en sérotonine puisque (Figure 22) :

a - une correction partielle de l'effet hypothermisant de la réserpine (2 mg/kg/iv) est obtenue par l'injection préalable de sérotonine (2 mg/kg/ip)

b - une suppression de la potentialisation réserpinique de la mescaline par la sérotonine est la règle dans les mêmes conditions.

Ces antagonismes n'excluent pas toutefois une éventuelle libération de catécholamines dont on connaît l'importance des effets centraux et périphériques.

3. Modifications de ces effets par l'iproniazide

L'iproniazide est inactif sur la température rectale du lapin et diminue l'hypothermie réserpinique. Comme la réserpine, il renforce l'effet hyperthermisant de la mescaline. Administrée à la dose de 100 mg/kg/sc 15 minutes et 24 heures avant la mescaline ou le LSD 25, l'iproniazide prolonge la durée et renforce l'intensité de l'hyperthermie provoquée.

Ce fait est d'autant plus intéressant que l'iproniazide s'oppose à l'hypothermie réserpinique par une action antagoniste directe capable de réduire partiellement la potentialisation des effets de la mescaline par la réserpine. Il implique un rôle non négligeable de l'augmentation ou de la libération secondaire des catécholamines dans la potentialisation réserpine - mescaline.

4. Modifications de ces effets par l'imipramine

Sur le plan structural l'imipramine se rapproche des dérivés de la phénothiazine. En raison de ses effets comportementaux et biochimiques nous avons comparé son action à l'égard des psychodysleptiques avec celle de la réserpine.

L'effet hyperthermisant du LSD 25 est potentialisé par l'imipramine à faible dose (0,5 à 2,5 mg/kg/iv) et inhibé à forte dose (8 mg/kg/iv). On retrouve, mais fortement atténuée, cette dualité d'action de l'imipramine pour la mescaline à la dose de 20 mg/kg/iv.

-=-=-=-=-=-

CHAPITRE DEUXIEME

SYNERGIE ET ANTAGONISME AU NIVEAU DE LA MUSCULATURE LISSE

L'importante activité organo-végétative de la mescaline, due à une action directe sur la musculature lisse, est-elle en relation avec un effet anti-sérotonine ou des propriétés inhibitrices de la monoamine-oxydase ? Par analogie avec l'iproniazide dont on connaît l'effet IMAO à long terme et le LSD 25, hallucinogène anti-sérotonine, il sera envisagé cet aspect du problème vis à vis de la motricité bronchique, chez le cobaye in vivo et in vitro sur anneaux isolés de trachée. Parallèlement, cette étude a été réalisée sur la musculature lisse intestinale : d'une part iléon et duodénum isolés de cobaye et de rat (RUCKEBUSCH et Coll. , 125), d'autre part activité électrique du tractus intestinal in vivo chez le lapin vigile, par mise en place d'électrodes chroniques.

1. Musculature lisse bronchique (in vivo et in vitro) et intestinale (in vitro)

11. Effets comparés de la mescaline et de la sérotonine

Administrée par voie intraveineuse, la sérotonine possède un effet broncho-constricteur dès la dose de 1 µg/kg (Figure 23) et une relation dose - effet existe tant en intensité qu'en durée. Le plus généralement monophasique, le spasme devient polyphasique à forte dose. Au niveau intestinal la sérotonine est contracturante à la dose moyenne de 1.10^{-3}.

A l'inverse du LSD 25, à faible et forte doses (respectivement 10 et 1100 µg/kg), du JB 336 (psychodysleptique atropinique) et de l'iproniazide, psychotrope sans action sur la motilité bronchique, la mescaline induit une importante broncho-constriction. Le spasme bronchique est de longue durée (Figure 23) : monophasique à faible dose (0,5 à 2 mg/kg) il est biphasique voir triphasique dès 10 à 20 mg/kg. Les effets de la mescaline sur la musculature bronchique in vivo, se retrouvent in vitro sur les anneaux isolés et sur l'iléon de cobaye ou le duodénum de rat à des concentrations de l'ordre de 1.10^{-2} à 1.10^{-3} (Figure 24).

12. Antagonisme mescaline / sérotonine, adrénaline

Contrairement au JB 336 et à l'instar du LSD 25, la mescaline (20 mg/kg/iv) administrée 15 minutes ou 4 à 5 heures avant la sérotonine inhibe l'effet broncho-constricteur de cette dernière jusqu'à une posologie de 16 µg/kg (Figure 23).

Cet antagonisme mescaline - sérotonine se manifeste encore sur les préparations isolées précitées : duodénum de rat (Figure 23), iléon de cobaye, anneaux de trachée isolés . La dose efficace 50 (D. E. 50) de la mescaline est égale à environ 25 fois celle de la sérotonine. Par contre aucun antagonime mescaline / adrénaline n'a pu être mis en évidence.

Le point d'impact de la mescaline sur les récepteurs des systèmes adrénergique et principalement sérotonergique est confirmé , au niveau du duodénum de rat in vitro, par inhibition de l'action constrictrice de la mescaline et de la sérotonine après surcharge en adrénaline. Par contre l'action constrictrice de l'acétylcholine persiste.

13. Synergie mescaline / sérotonine, acétylcholine

L'effet broncho-constricteur et excito-moteur intestinal de la sérotonine peut être non pas inhibé mais renforcé dans le cas de très faibles doses de mescaline, ainsi que DELAY et THUILLIER (42, 43) l'ont montré pour le LSD 25 et la mescaline sur l'utérus isolé de rate . Quant à la synergie mescaline-acétylcholine nous avons montré qu'elle est très nette au niveau des muscles lisses de la trachée et du duodénum (Figure 24). Le bronchospasme dû à l'acétylcholine est soit inchangé, soit le plus souvent facilité : une telle action est de détermination délicate car strictement liée aux doses en présence et à l'intervalle de temps séparant l'injection de mescaline et d'acétylcholine. Cette facilitation de l'acétylcholine est à rapprocher de la sensibilisation décrite par DRÀSKOCI (52). Elle est aisément concevable en raison du pouvoir cholinestérasique du LSD 25 et laisse supposer que la mescaline possède une activité analogue vis à vis de la cholinestérase sanguine. Au niveau du duodénum isolé de rat l'iproniazide est capable de lever la facilitation d'origine mescalinique de l'action contracturante de l'acétylcholine (Figure 24).

A l'inverse du LSD 25 et de la mescaline, l'atropine et les halluci-

FIGURE 23

MODIFICATION DE L'ACTION CONTRACTURANTE

DE LA SEROTONINE (5-HT) PAR LA MESCALINE (M)

En haut, effets comparés de la sérotonine (A) et de la mescaline (B) sur la motricité bronchique du cobaye in vivo : noter leur action broncho-constrictrice. Une injection préalable de mescaline s'oppose au broncho-spasme dû à la sérotonine (C).

En bas, antagonisme mescaline - sérotonine sur le duodénum isolé de rat. En A, action contracturante de la sérotonine (1.10^{-3}) ; en B, inhibition par la mescaline (1.10^{-3}) de l'effet contracturant de la sérotonine.

Après rinçage de la cuve, l'effet inhibiteur de la mescaline vis à vis de la sérotonine disparaît (C).

in Thérapie, 1966, XXI, 1307-1312

A
5HT
10μg/kg
B
M
5mg/kg
C
5HT
10μg/kg

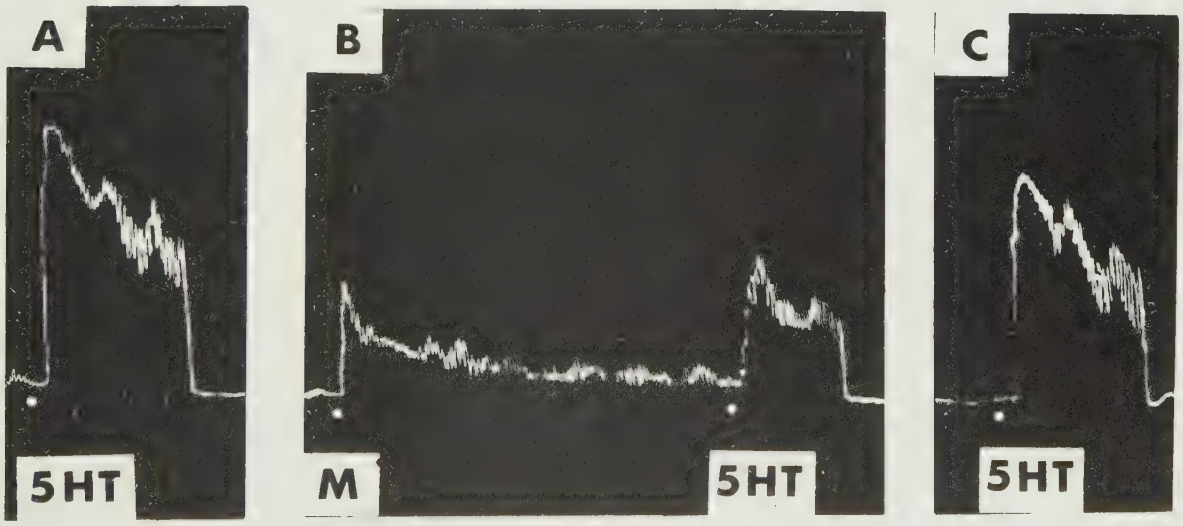

A
5HT
B
M
5HT
C
5HT

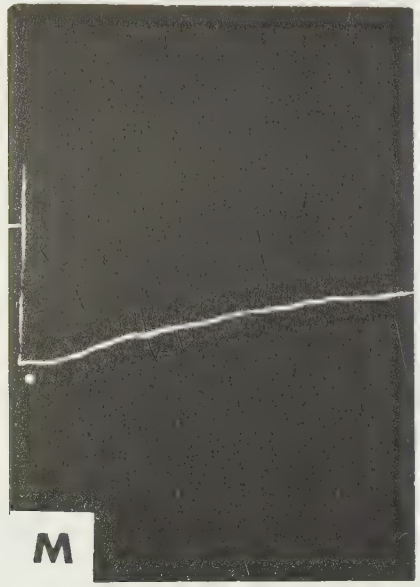
FIGURE 24

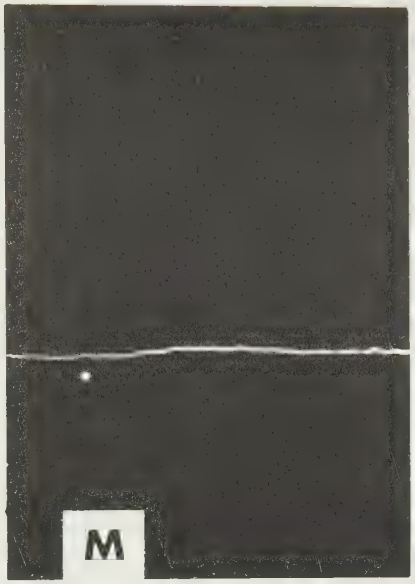
ANNEAUX DE TRACHEE ISOLES (A GAUCHE)
ET DUODENUM ISOLE DE RAT (A DROITE)

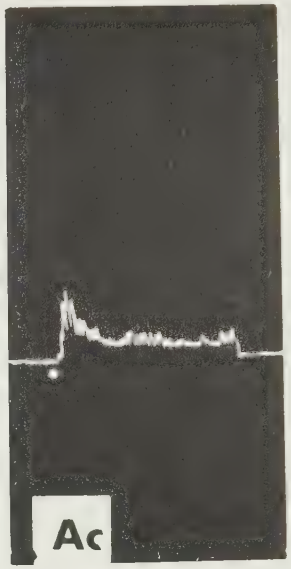
A gauche et en haut, inhibition de l'action contracturante de la mescaline (0,5 mg) par le LSD 25 (4 µg). En bas, augmentation de l'action contracturante de l'acétylcholine (Ac., 10^{-3}) par la mescaline (0,5 mg).

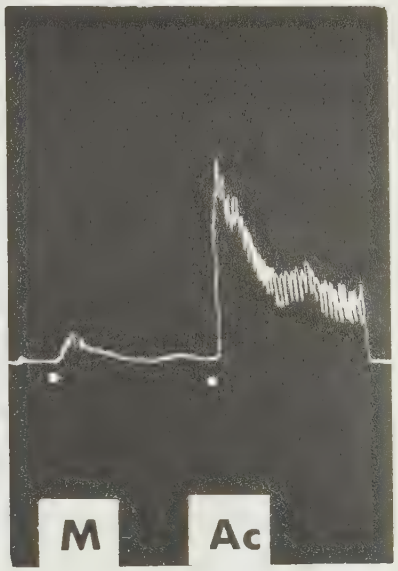
A droite et en haut, facilitation de l'activité contracturante de l'acétylcholine (Ac., 10^{-3}) par la mescaline (M., 0,5 mg) au niveau du duodénum isolé de rat.

En bas, inhibition par l'iproniazide (Ip., 0,3 mg) de la potentialisation d'origine mescalinique de l'action intestino-excitatrice de l'acétylcholine.

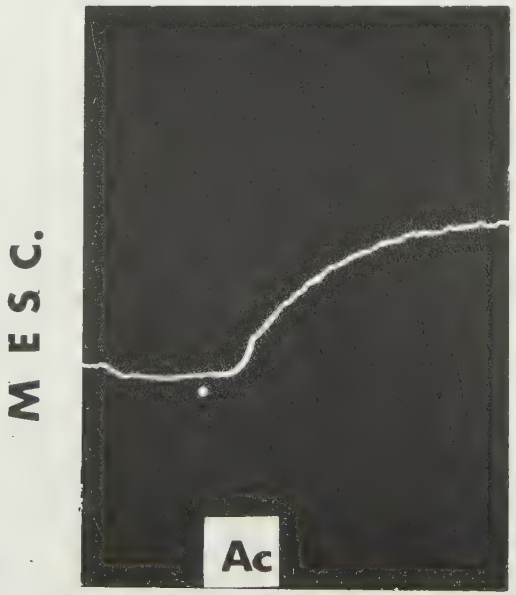








TRACHEE de COBAYE



DUODENUM de RAT

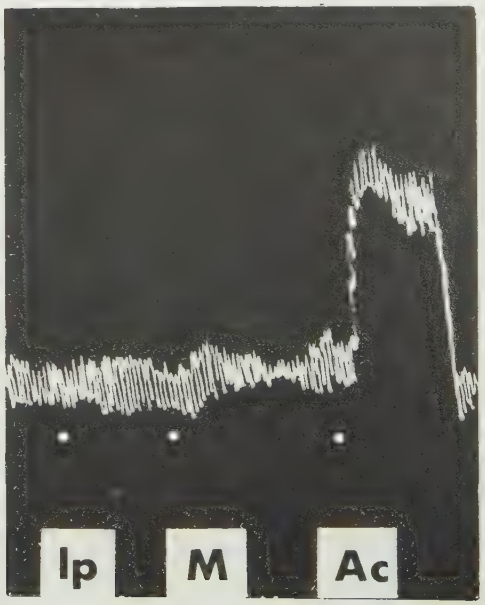


FIGURE 25

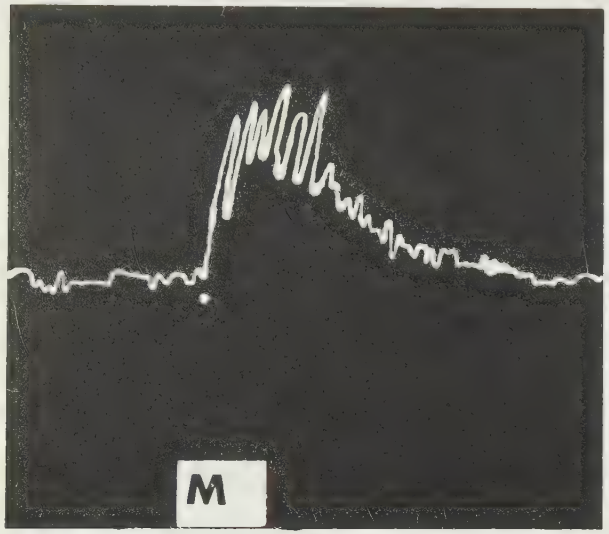
MOTRICITE INTESTINALE IN VIVO

ET PSYCHODYSLEPTIQUES

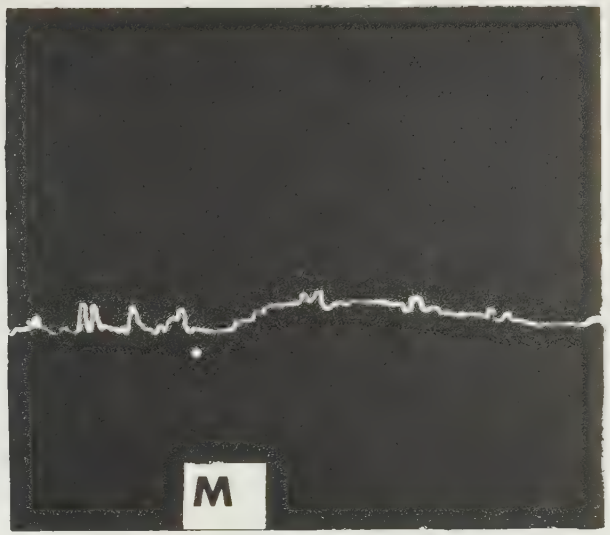
La motricité d'une anse de Thiry-Vella jéjunale est enregistrée chez le lapin vigile par l'intermédiaire d'un ballonnet introduit dans la lumière de l'intestin et relié à un manomètre à eau.

En haut, inhibition de l'action contracturante de la mescaline (M, 5 mg/kg/iv) par l'atropine (2 mg/kg/iv).

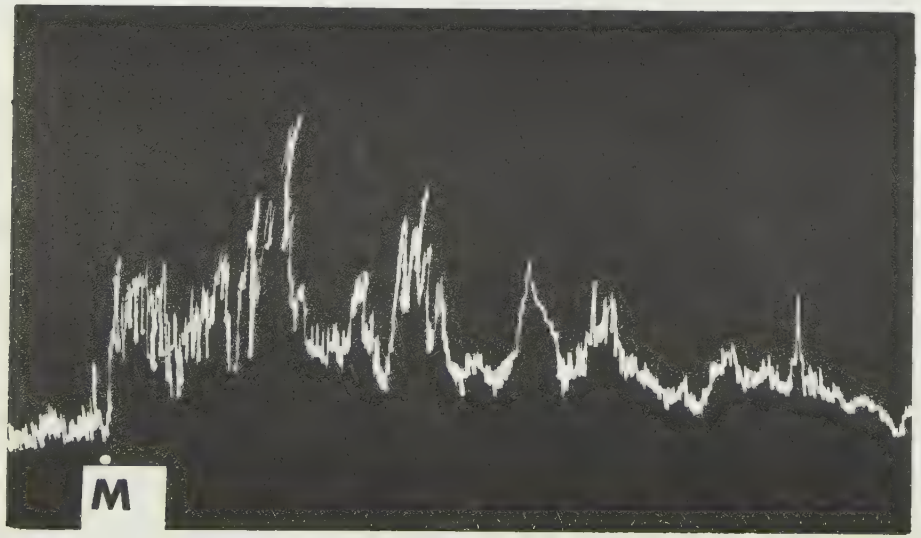
En bas, facilitation modérée exercée par le LSD 25 (1 µg/kg/iv) vis à vis de l'action contracturante de la mescaline.



ATROPINE



MOTRICITE JEJUNALE chez le LAPIN



LSD 25

FIGURE 26

EFFETS DE LA MESCALINE

SUR L'ELECTROMYOGRAMME (EMG) GLOBAL

D'UNE ANSE DE THIRY-VELLA ILEALE

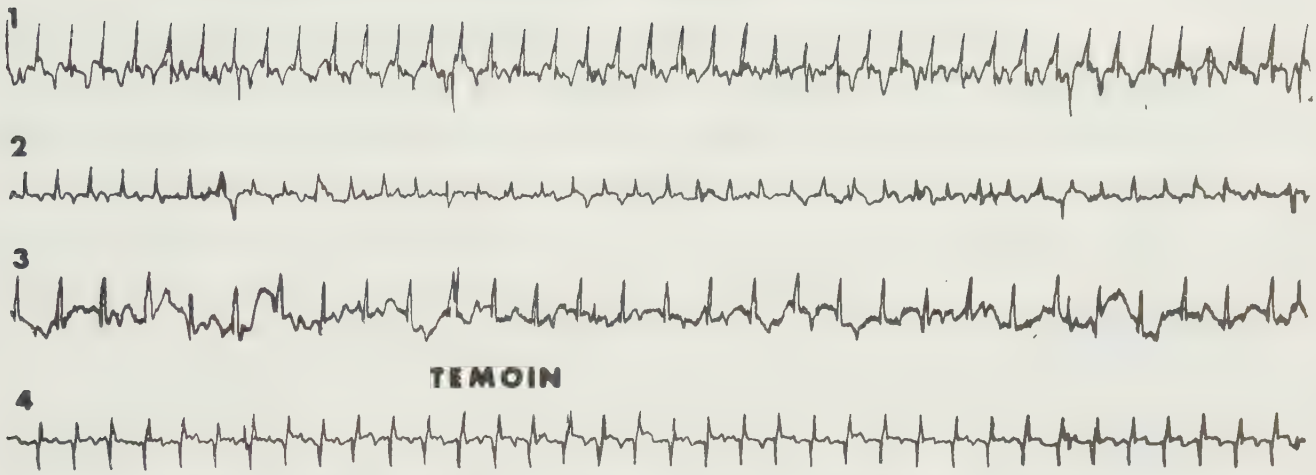
(20 cm en avant de la valvule iléo-caecale)

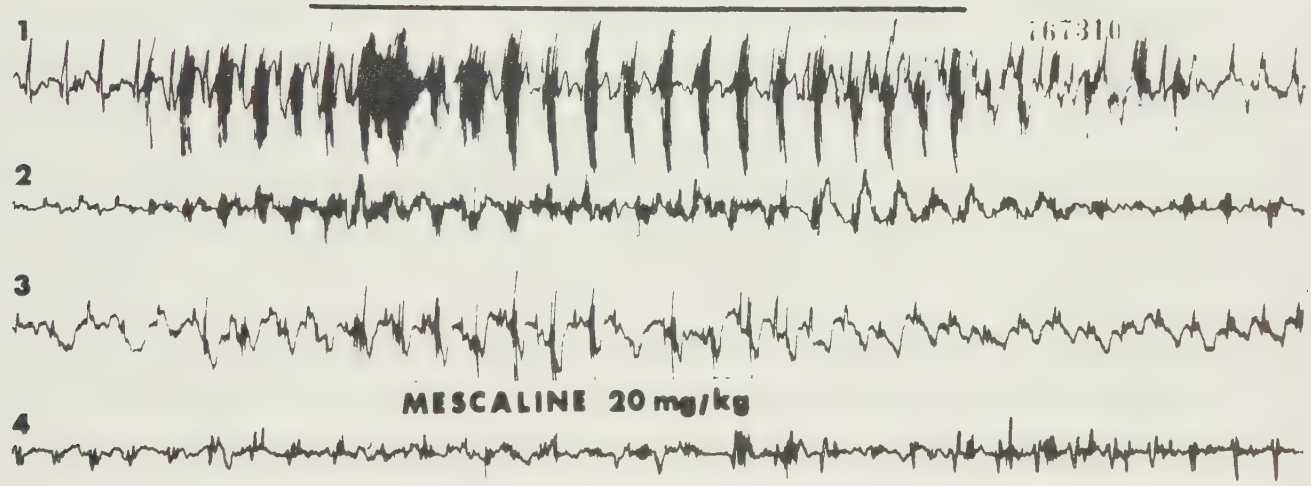
CHEZ LE LAPIN

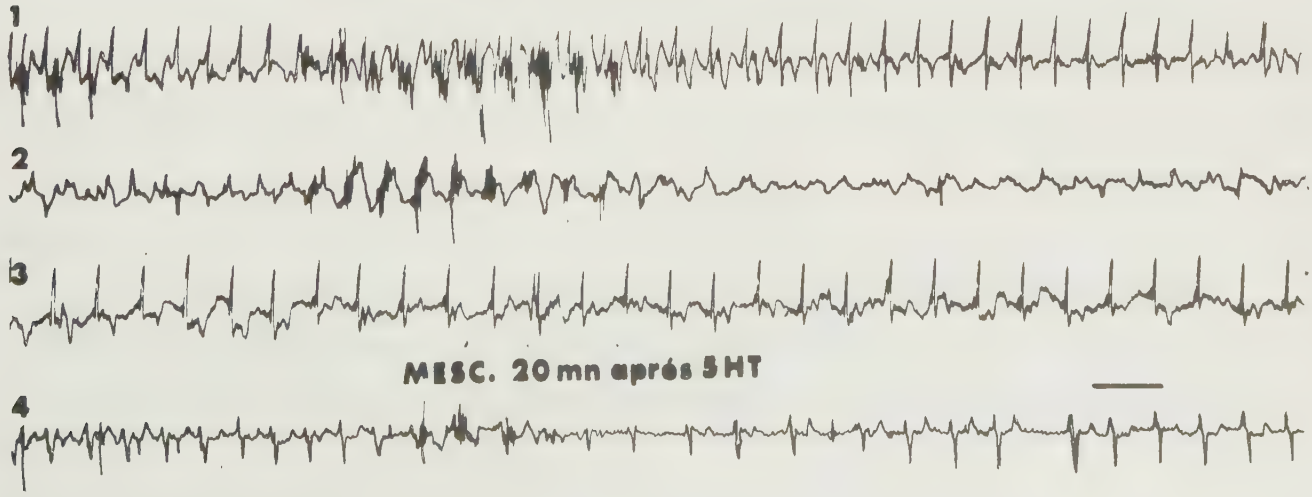
Sur chacun des trois enregistrements présentés, les pistes 1 et 4 représentent l'EMG dérivé respectivement 10 cm avant (1) et après (4) l'anastomose ; la piste 2 correspond au pôle oral de l'anse isolée de Thiry-Vella et la piste 3, au pôle aboral.

Par rapport à l'activité témoin, la mescaline (20 mg/kg/iv) induit une intense segmentation. A dose élevée, la sérotonine (20 mg/kg/iv) supprime l'activité segmentaire de la mescaline.

Etalonnage : 6 s.


1
2
3
TEMOIN
4


1
2
3
MESCALINE 20 mg/kg
4


1
2
3
MESC. 20 mn aprés 5 HT
4

nogènes anti-cholinergiques (JB 336) inhibent l'action contracturante de l'acétylcholine sans modifier celle de la sérotonine.

14. Synergie et antagonisme vis à vis de la mescaline

Le parallélisme des effets du LSD 25 et de la mescaline sur l'action contracturante de la sérotonine au niveau de la musculature lisse soulève le problème d'un antagonisme compétitif du LSD 25 vis à vis du bronchospasme mescalinique : le LSD 25 (300 µg/kg, 3 heures avant) supprime le bronchospasme résultant de l'administration de sérotonine et de mescaline. Ces effets ne s'accompagnent pas de la disparition concomitante des réponses constrictrices provoquées par l'injection d'acétylcholine ou la stimulation vagale. Un tel antagonisme se retrouve sur la musculature isolée bronchique (LSD 25, 80 µg/l.) (Figure 24) et sur l'iléon de cobaye ou le duodénum de rat (LSD 25, 16 µg/l.). Il faut noter que l'inhibition persiste après rinçage du fragment d'organe. Par contre l'iproniazide ne modifie pas l'action intestino-excitatrice de la mescaline. La prométhazine, (PHENERGAN, ND) inhibe partiellement le bronschospasme mescalinique et sérotonergique. Bien que la mescaline reste sans action sur la broncho-dilatation adrénalinique, le méthane sulfate de phentolamine (REGITINE, ND ; 1 mg/kg) supprime in vivo le bronchospasme mescalinique ; un résultat similaire est obtenu in vitro sur l'iléon de cobaye. L'atropine, sans action in vitro, présente in vivo une action inhibitrice vis à vis de la mescaline au niveau de la motricité bronchique du cobaye.

2. Musculature lisse intestinale in vivo chez le lapin

L'activité des fibres lisses intestinales est étudiée chez le lapin anesthésié

- par introduction de ballonnets remplis d'eau et reliés à une capsule de Marey par l'intermédiaire d'un manomètre à eau
- chez l'animal vigile porteur ou non d'anse de THIRY - VELLA, par implantation d'électrodes souples le long du tractus digestif.

a - Ainsi que le laisse prévoir l'étude in vitro, la mescaline (5 mg/kg/iv) est, fortement contracturante chez le lapin anesthésié ou vigile. Son

inhibition par le LSD 25 (10 µg/kg) est moindre que in vitro. Cependant, injectée immédiatement après le LSD 25 (10 µg/kg), l'effet excito-moteur de la mescaline est augmenté. Il en est de même si la dose de LSD 25 est voisine de 1 µg/kg (Figure 25). Par contre l'atropine (2 mg/kg) est toujours inhibitrice (Figure 25) et ceci mérite d'être souligné.

b - L'action de la sérotonine et des drogues agissant sur la concentration tissulaire, sinon sur le métabolisme, de ce médiateur du système nerveux est d'un intérêt particulier au niveau de l'intestin en raison de la forte synthèse de 5-HT par les cellules entérochromaffines.

La sérotonine induit à faible dose une activité segmentaire sans modifier le rythme de base. Au contraire elle diminue, à forte dose (20 mg/kg), ce rythme de base parallèlement à une inhibition de l'activité segmentaire : un tel effet s'établit en 2 à 5 minutes et persiste plus de 40 minutes.

Comme nous l'avons déjà montré, la mescaline (20 mg/kg/iv) induit immédiatement une intense segmentation, particulièrement en région distale du tractus digestif (terminaison de l'iléon et colon). Une forte dose de sérotonine s'oppose à cette action de la mescaline (Figure 26).

-=-=-=-=-=-

CHAPITRE TROISIEME

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DE LA MESCALINE

Après avoir déterminé l'action de la mescaline chez différentes espèces, il a été recherché chez le rat :

a - les modifications induites par la mescaline sur les effets tensionnels des principaux médiateurs chimiques

b - l'influence de divers bloqueurs adrénergiques et cholinergiques sur les effets tensionnels de la mescaline.

1. Action tensionnelle de la mescaline

L'injection de mescaline (10 mg/kg/iv) est suivie chez le lapin et le chien anesthésiés d'une réaction hypotensive. Si, chez le premier, son action persiste moins de 3 à 4 minutes, 60 minutes plus tard la tension artérielle du chien n'est pas revenue à son niveau normal. Les effets de la mescaline (5-10 mg/kg) chez le rat sont variables et caractérisés soit par une hypotension suivie d'une hypertension modérée mais prolongée, soit d'emblée par un clocher hypertenseur élevé mais fugace. Ce dernier est souvent suivi d'une deuxième phase hypertensive de moindre amplitude mais se prolongeant entre 5 et 30 minutes. L'administration répétée (4 à 5 fois) d'une même dose se traduit par un affaissement progressif de la courbe hypertensive et son remplacement par une réaction hypotensive insensible à l'atropine (1 mg/kg/i La mescaline est dès 5 mg/kg/iv, bradycardisante chez le rat, quel que soit son effet tensionnel.

2. Modifications des effets tensionnels de la mescaline chez le rat

21. Inhibition de la transmission synaptique

La réalité d'une activité synaptolytique, que permet de supposer

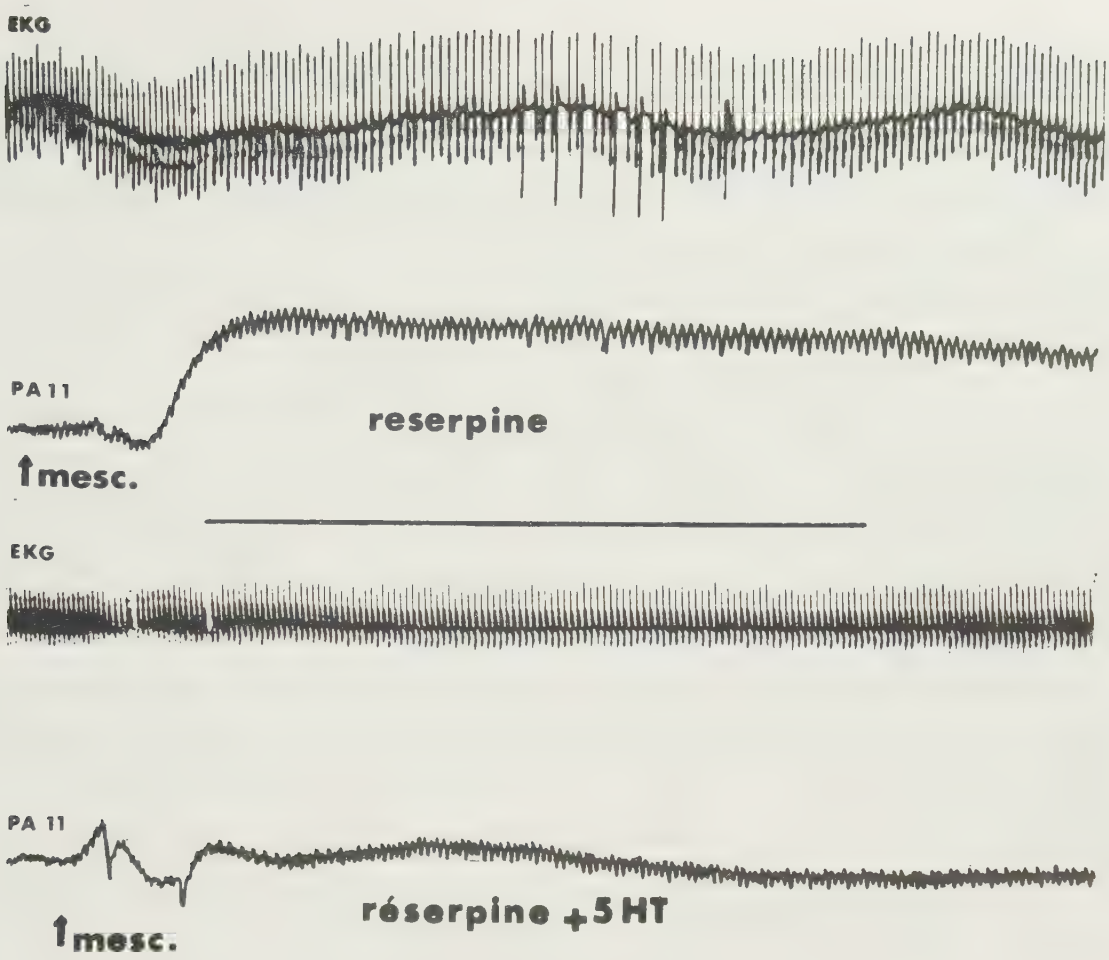


FIGURE 27

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DE LA MESCALINE

CHEZ LE RAT TRAITE PAR LA RESERPINE

L'action hypertensive et chronotrope négative de la mescaline (5 mg/kg/ iv) persiste après un pré-traitement par la réserpine, 1 mg/kg/ ip (figure du haut) mais est inhibée (figure du bas) par une perfusion de sérotonine (5-HT, 500 µg/kg/ iv).

(Enregristrement électromagnétique)

l'inversion de l'effet hypertenseur en hypotension, est infirmée par l'absence de modification significative, après hexaméthonium (0, 2 mg/kg/iv), des effets tensionnels de la mescaline. A l'inverse, la composante sympathique du LSD 25 est atténuée par les ganglioplégiques.

22. Mescaline et système cholinergique

L'atropine (0, 1 mg/kg) ou la bivagotomie ne suppriment pas les effets hypotenseurs et bradycardisants de la mescaline mais renforcent sa composante hypertensive. Cette dernière facilitation est à rapprocher de l'augmentation de l'hypertension artérielle adrénalinique par l'atropine. Son origine est un déséquilibre des systèmes parasympathique et orthosympathique en faveur de ce dernier. A l'inverse, l'ésérine (500 µg/kg/iv) renforce l'action de l'acétylcholine et la composante hypotensive de la mescaline par inhibition des cholinestérases.

23. Mescaline et système adrénergique

Chez le rat réserpiné (administration 18 heures au préalable de réserpine 1 mg/kg/ip) les effets tensionnels de la mescaline sont moindres. Cet antagonisme se manifeste au niveau du muscle cardiaque par la réduction de la bradycardie et au niveau tensionnel par un affaiblissement des composantes hypo- et hypertensives. Parallèlement, les effets hypotenseurs de l'acétylcholine sont facilités.

A l'encontre de la sérotonine (500 µg/kg), la perfusion lente de noradrénaline (200 µg/kg) chez l'animal réserpiné restaure l'action hypotensive et hypertensive de la mescaline. Ceci se traduit, au niveau cardiaque, par une réaction bradycardisante puis tachycardisante, avec ou sans inversion du complexe QRS. Nous avons pu antagoniser cette dernière action par une injection rapide de sérotonine (Figure 27). L'intervention de la teneur en monoamines sur l'action tensionnelle de la mescaline peut être confirmée par l'administration préalable d'un IMAO. L'injection journalière, pendant trois jours consécutifs, d'iproniazide (50 mg/kg/ip) sensibilise la préparation vis à vis de la mescaline mais non de l'adrénaline.

L'inhibition des récepteurs adrénergiques alpha par le tolazoline

(PRISCOL, ND) inverse l'hypertension adrénalinique. Elle diminue la phase hypertensive et augmente l'hypotension mescalinique. Ceci confirme l'action exercée par l'atropine.

24. Antagonisme et synergie mescaline / sérotonine, noradrénaline et acétylcholine

L'hypotension due à l'acétylcholine est favorisée par la mescaline : apparaissant 10 minutes après son injection, cette facilitation persiste 30 à 40 minutes. Cependant, un traitement prolongé (injection bi-journalière de 20 mg/kg/ip, pendant 3 jours) par la mescaline ne modifie pas l'action de l'acétylcholine. Une telle différenciation entre traitement chronique et injection unique existe vis à vis des monoamines. Chez l'animal prétraité l'action tensionnelle de la noradrénaline est inchangée ou diminuée et celle de la sérotonine potentialisée. Le phénomène s'inverse si les amines sont injectées quelques minutes après la mescaline. Cette dernière ne facilite l'hypertension adrénalinique qu'après traitement par un IMAO (iproniazide).

-=-=-=-=-=-

CHAPITRE QUATRIEME

DISCUSSION

Nous nous proposons au cours de ce chapitre de discuter successivement les résultats obtenus au niveau des différents effecteurs que nous venons d'envisager.

a - L'origine centrale prévalente de l'activité hyperthermisante de la mescaline aux doses où elle est habituellement utilisée chez le lapin est établie par nos résultats. La potentialisation par la réserpine de cet effet apparaît, par contre, comme d'autant plus singulière par rapport au LSD 25, que les deux substances voient leur activité modifiée dans le même sens par l'iproniazide ou l'imipramine. Ces faits rendent plausibles l'interférence secondaire des catécholamines : leur libération lors d'une déplétion cérébrale en sérotonine due à la réserpine et l'absence de ce phénomène dans le cas d'une administration concomitante d'iproniazide.

b - Au niveau des fibres lisses du tractus intestinal et des bronches, les résultats obtenus mettent en évidence les points suivants relatifs à la mescaline :

- outre son pouvoir contracturant, il existe au niveau de la musculature lisse intestinale un antagonisme réciproque entre la mescaline et la sérotonine
- le LSD 25 s'oppose à l'action de la mescaline. Cependant, sous des conditions précises, une facilitation initiale des effets contracturants de la mescaline chez le lapin peut être observée in vivo
- l'action contracturante de l'acétylcholine est facilitée par la mescaline.

L'action de la mescaline vis à vis de la sérotonine est, comme pour le LSD 25, double : elle s'oppose à son action contracturante tout en augmentant le taux cérébral en sérotonine (GADDUM, 66 ; SIVA SANKAR et Coll. , 130).

INNES (84) décrit trois types de récepteurs : cholinergiques, histaminergiques et adrénergiques-sérotonergiques. Ces deux derniers sont de différenciation délicate car certaines substances (dibénamine) sont à la fois inhibitrices de l'adrénaline et de la sérotonine (FURCHGOTT, 64 ; PARKER et HILDEBRAND, 110) alors que le LSD 25, puissant anti-sérotonine, est inefficace à l'encontre de l'adrénaline. L'atropine inhibe l'acétylcholine, l'adrénaline et l'histamine mais ne modifie pas l'effet de la sérotonine.

Il existerait sur l'iléon de cobaye deux types de récepteurs sérotonergiques (INNES, 84) : les récepteurs D situés dans les muscles lisses et bloqués par le LSD 25, les récepteurs M situés au niveau du tissu nerveux intestinal et bloqués par la morphine et l'atropine. KOSTERLITZ et WATT (92) aboutissent à une conclusion similaire pour les récepteurs adrénergiques : les récepteurs de nature alpha seraient situés dans les neurones, les récepteurs béta au niveau des muscles lisses. L'inhibition de la mescaline par le LSD 25 signifierait que l'action contracturante de la mescaline résulte d'un effet proprement musculaire. En outre, l'inhibition de l'action contracturante de la mescaline, décelée in vitro au niveau du duodénum de rat, en présence de sérotonine confirme son point d'impact sur les récepteurs sérotonergiques.

L'inhibition, par l'adrénaline, de la sérotonine et de la mescaline va dans le sens d'une faible spécificité des récepteurs vis à vis de l'adrénaline et de la sérotonine. Les récepteurs alpha sont prédominants et excitateurs sur l'iléon de cobaye (REYNOLDS et Coll. 117). La diminution des symptômes mescaliniques par leur blocage confirme l'hypothèse précédente. Etant donné l'analogie structurale existant entre les amines cérébrales et la mescaline, cette faible spécificité des récepteurs pourrait être à l'origine de l'antagonisme réciproque mescaline-sérotonine : dans cette optique, la mescaline désensibiliserait la musculature lisse à la sérotonine. En effet, INNES (84) a mis en évidence l'action inhibitrice d'une forte dose de sérotonine non seulement à l'égard d'une nouvelle administration de sérotonine, mais également de l'adrénaline. Dans ces conditions l'antagonisme exercé par le LSD 25 vis à vis de la mescaline procéderait du même mécanisme que son action anti-sérotonine. La facilitation de l'action contracturante de la mescaline in vivo par le LSD 25 à faible dose et son inhibition à forte dose sont à

rapprocher de l'action facilitatrice (LSD 25 ; 5.10^{-9}) ou inhibitrice (LSD 25 ; 5.10^{-7}) vis à vis de l'action contracturante de la sérotonine sur le muscle utérin isolé (DELAY et THUILLIER, 42). L'augmentation, après réserpine, de la sensibilité de l'iléon de cobaye à la sérotonine observée par GREEN et Coll. (69) résulterait moins de l'augmentation de la quantité d'acétylcholine que de l'inhibition de la fixation tissulaire des amines.

L'origine de l'effet excitateur de la sérotonine sur la motilité gastrique et intestinale n'est pas clairement élucidée : pour nombre d'auteurs il résulterait d'une libération secondaire d'acétylcholine puisqu'il est, selon eux, inhibé par l'atropine. Pour d'autres, la nature de l'action de la 5-HT (excitation ou inhibition) résulterait d'un effet direct sur les neurones cholinergiques du tractus gastro-intestinal (DANIEL, 41). Ceci va dans le sens de la dualité d'action de la sérotonine in vivo chez le lapin, inhibitrice à forte posologie elle devient excitatrice à faible posologie.

In vitro (iléon de cobaye et duodénum de rat) l'atropine supprime l'action contracturante de l'acétylcholine sans modifier celle de la sérotonine et de la mescaline. In vivo, sur la musculature lisse intestinale du lapin, l'atropine inhibe en outre la mescaline et la sérotonine. Une telle action confirme la facilitation par la mescaline de l'effet contracturant de l'acétylcholine sur la motricité bronchique du cobaye et souligne l'intervention du système cholinergique dans le mécanisme d'action de la mescaline. TSAI et FLEMING (148) signalent une action antagoniste des IMAO vis à vis de l'acétylcholine sur l'hémi-diaphragme chroniquement dénervé de rat et sur la membrane nictitante isolée du chat. Bien qu'il ne nous ait pas été possible de mettre en évidence, vis à vis de l'acétylcholine, une action directe de l'iproniazide in vitro, ce dernier inhibe la facilitation d'origine mescalinique de l'action contracturante du médiateur parasympathique.

La prométhazine, substance anti-histaminique, manifeste un antagonisme modéré vis à vis de la mescaline. L'administration de LSD 25 et de mescaline conduit à une diminution sanguine et cérébrale de la concentration en histamine chez le rat et le lapin. Si le LSD 25 déprime le taux d'histamine cérébrale, il augmente par contre la forme liée de cette amine dans les mi-

tochondries (SIVA SANKAR et Coll., 131). L'œdème facial observé chez nos animaux (chats - lapins) traités par la mescaline est le signe d'une action sur le métabolisme histaminergique. La sérotonine est également histamino-libératrice. En conséquence, l'influence du système histaminergique dans l'action contracturante de la mescaline et de la sérotonine n'est pas à rejeter, à priori.

c - En regard de la multiplicité des facteurs intervenant au niveau de la régulation de la pression artérielle les résultats obtenus restent d'interprétation difficile. Les effets tensionnels de la mescaline présentent une double composante, hypotensive et hypertensive, chez le rat. La première est facilitée par l'ésérine, la deuxième par l'atropine et les bloqueurs adrénergiques alpha. Si l'on admet, avec BHAGAT (15), que la tachyphylaxie est plus importante pour les substances non attaquées par l'amine-oxydase que pour les autres, en regard de la forte tachyphylaxie observée, celà confirme le rôle négligeable joué par la MAO dans le catabolisme mescalinique. L'analogie structurale étroite existant entre la mescaline et la 5-HT permet de supposer que cet effet tachyphylactique résulte d'une saturation des récepteurs qui pourraient être ceux de la 5-HT. Ceci va dans le sens de l'antagonisme réciproque mescaline - 5-HT démasqué au niveau central (3ème partie, chapitre 3ème). La facilitation de la mescaline après iproniazide doit procéder d'un mécanisme semblable à l'augmentation, par cet IMAO, des effets de la sérotonine, de la tryptamine et de la tyramine sur les fragments d'aorte de lapin (FURCHGOTT et Coll., 65), la pression artérielle et la membrane nictitante du chat (CORNE et GRAHAM, 35). Cette action n'est pas observée pour la noradrénaline. Il faut cependant souligner la disparité des résultats obtenus par les différents auteurs (HAZARD et Coll., 76). Contrairement à l'antagonisme IMAO - noradrénaline, de fortes doses d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase sont nécessaires pour supprimer l'action de l'adrénaline. Ceci explique la nécessité d'un prétraitement par l'iproniazide pour obtenir une facilitation de l'hypertension adrénalinique. La différence d'action exercée par la mescaline vis à vis des médiateurs cholinergiques, adrénergiques et sérotonergiques selon qu'il s'agit d'une injection unique ou d'un traitement chronique, suggère un mécanisme d'action différent soit entre la mescaline libre (facilitation) et fixée (inhibition) soit entre la mescaline et ses métabolites.

EN RESUME, la potentialisation réserpine - mescaline souligne l'importance de la teneur cérébrale en catécholamines et indolamines dans les manifestations organo-végétatives de la mescaline. Une relation étroite existe entre la nature et l'intensité des effets de la mescaline et la concentration en sérotonine des effecteurs envisagés. Elle se ramène à un antagonisme réciproque entre la mescaline et la sérotonine dû à la possibilité, pour la mescaline,de se fixer sur les récepteurs sérotonergiques. La facilitation des effets de l'acétylcholine et l'absence d'inhibition de la mescaline in vivo par l'atropine au niveau intestinal doit résulter d'un mécanisme semblable à ce qui est observé avec l'ésérine. En effet, l'atropine n'inhibe pas le bronchospasme dû à l'ésérine, par impossibilité pour elle de gagner la compétition à cause d'une accumulation d'acétylcholine par inhibition des cholinestérases.

Ainsi, la mescaline se distingue du LSD 25 par l'intensité et la nature des symptômes organo-végétatifs induits chez l'animal. Ils sont en relation plus ou moins étroite avec les perturbations comportementales et électroencéphalographiques.

-=-=-=-=-=-

CINQUIEME PARTIE

EFFETS BIOCHIMIQUES CENTRAUX DE LA MESCALINE

CHAPITRE I : PHARMACOLOGIE DES EFFETS CENTRAUX DE LA MESCALINE

1. Effets de la déplétion générale en catécholamines et indolamines
    - 11. Interférence réserpine - mescaline chez le chat
    - 12. Interférence réserpine - mescaline chez le chien
    - 13. Interférence réserpine - mescaline chez la souris
2. Effets de la déplétion élective en catécholamines ou indolamines chez le chat
3. Effets de l'augmentation de la teneur en catécholamines et indolamines tissulaires chez le chat
4. Effets d'une surcharge en sérotonine chez le lapin
5. Discussion

CHAPITRE II : ACTIONS SUR LES MEDIATEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

1. Monoamine-oxydase et cholinestérases cérébrales
    - 11. Mescaline et monoamine-oxydase
        - 111. Modifications de la protection exercée par la réserpine vis à vis de la toxicité de groupe chez la souris
        - 112. Evaluation de l'activité monoamine-oxydasique in vitro chez le rat
    - 12. Relation entre les activités anti-cholinestérasique et inhibitrice de la monoamine-oxydase
2. Activité psychodysleptique et taux cérébral en sérotonine chez le rat et le chat
3. Activité psychodysleptique et teneur en catécholamines cérébrales et périphériques chez le rat et le chat
4. Discussion

CHAPITRE PREMIER

PHARMACOLOGIE DES EFFETS CENTRAUX DE LA MESCALINE

L'analyse des modifications de l'E. E. G. et du comportement lors de variations à court et à long terme des taux de sérotonine et / ou noradrénaline cérébrales et périphériques a été envisagée chez le chat, le chien et le lapin.

a - par la déplétion en catécholamines et indolamines (effet de la réserpine)

b - par l'inhibition de la monoamine-oxydase (effet de l'iproniazide et du thiosemicarbazide)

c - par la déplétion élective en catécholamines (effet de la réserpine + sérotonine) et en indolamines (effet de la réserpine + DOPA ; effet de l' α méthyl DOPA)

d - par une surcharge en indolamines chez le lapin (effet du 5-hydroxytryptophanne et de la sérotonine).

Le développement du comportement hallucinatoire étant facilité par l'isolement sensoriel, cette expérimentation a été conduite sur des animaux maintenus en cabine insonorisée. L'ensemble des résultats obtenus chez le cha est groupé dans la figure 28.

1. Effets de la déplétion générale en catécholamines et indolamines

L'action d'une déplétion générale en amines (effet de la réserpine) sur la symptomatologie mescalinique a été envisagée chez diverses espèces animales. De fait, il nous a semblé intéressant de déterminer si l'intervention de la réserpine sur la mescaline est, ou non, une particularité d'espèce.

11. Interférence réserpine - mescaline chez le chat

Miction et diarrhée, puis myosis et ptosis sont respectivement à court terme puis à long terme, les principales manifestations organo-végétatives résultant de l'administration intrapéritonéale de réserpine (0, 5 mg/kg). Les modifications de l'activité électrique spontanée se ramènent à une réaction ini-

tiale d'éveil partiellement liée aux symptômes gastro-intestinaux : la suppression, par la double vagotomie ou l'injection préalable d'atropine, des phénomènes diarrhéeux réserpiniques s'accompagne de la diminution de la réaction d'éveil électroencéphalographique initiale. Nos résultats correspondent en cela aux travaux de HAMEL(72). Aucune figure électroencéphalographique anormale n'est remarquée. Contrairement aux observations de JOUVET (89) la réserpine n'a pas totalement supprimé les périodes de sommeil paradoxal. Ceci tient vraisemblablement aux conditions d'isolement sensoriel dans lesquelles sont réalisées nos expérimentations.

Au cours du nycthémère suivant immédiatement l'injection de réserpine le niveau de vigilance met en évidence soit une faible augmentation des périodes d'éveil au profit des phases de repos et de sommeil, soit plus rarement, le développement d'un éveil cortical pendant plus de 12 heures.

Administrée 24 heures après la réserpine (0,5 mg/kg), la mescaline supprime non seulement les phases de sommeil rapide mais également celles du sommeil lent durant 8 à 12 heures. Le cortex est alors envahi par des fuseaux d'ondes lentes proches du repos psychosensoriel (Figures 28 et 29). Le tonus musculaire est cependant augmenté et l'attitude contraste singulièrement avec l'aspect de l'E. E. G.. Sur le plan comportemental en effet, se manifestent pendant plusieurs heures non seulement les troubles observés chez les animaux n'ayant reçu que la mescaline mais encore de véritables anomalies : état d'hébétude complet avec rigidité du rachis, exacerbation de l'excitabilité musculaire avec violents tremblements au toucher, d'un membre par exemple. Ces effets aigus ne s'atténuent qu'au delà de 48 heures alors que persistent : difficulté de déplacement, miaulements prolongés et syndrome d'anorexie. Ainsi, administrée 24 heures avant la mescaline, la réserpine potentialise son action avec, en outre, une dissociation électroencéphalographique et comportementale beaucoup plus nette que celle due à la seule mescaline.

12. Interférence réserpine - mescaline chez le chien

Nous avons étudié le comportement global de l'animal simultanément à l'activité électromyographique de la paroi gastrique.

FIGURE 28

PHARMACOLOGIE DES EFFETS CENTRAUX

DE LA MESCALINE CHEZ LE CHAT VIGILE

Variations de l'électrogénèse corticale exprimées en p. 100 par 24 heures d'éveil (colonnes pointillées), de fuseaux (colonnes blanches), de sommeil lent (colonnes hachurées), de sommeil rapide (colonnes à carrés noirs et blancs) chez l'animal témoin, après mescaline, après mescaline + iproniazide, après mescaline + réserpine, après mescaline + réserpine + sérotonine.

Noter que l'iproniazide s'oppose aux effets centraux de la mescaline. A l'inverse, administrée 24 h. avant la mescaline, la réserpine les potentialise : le pourcentage par 24 heures de l'activité en fuseaux passe de 30 à 70 p. 100. La 5-HT supprime la potentialisation par la réserpine des modifications de l'électrogenèse corticale d'origine mescalinique : niveau de vigilance semblable à celui de la seule mescaline.

in C.R.Soc.Biol.,1965,159 (2),415-418.

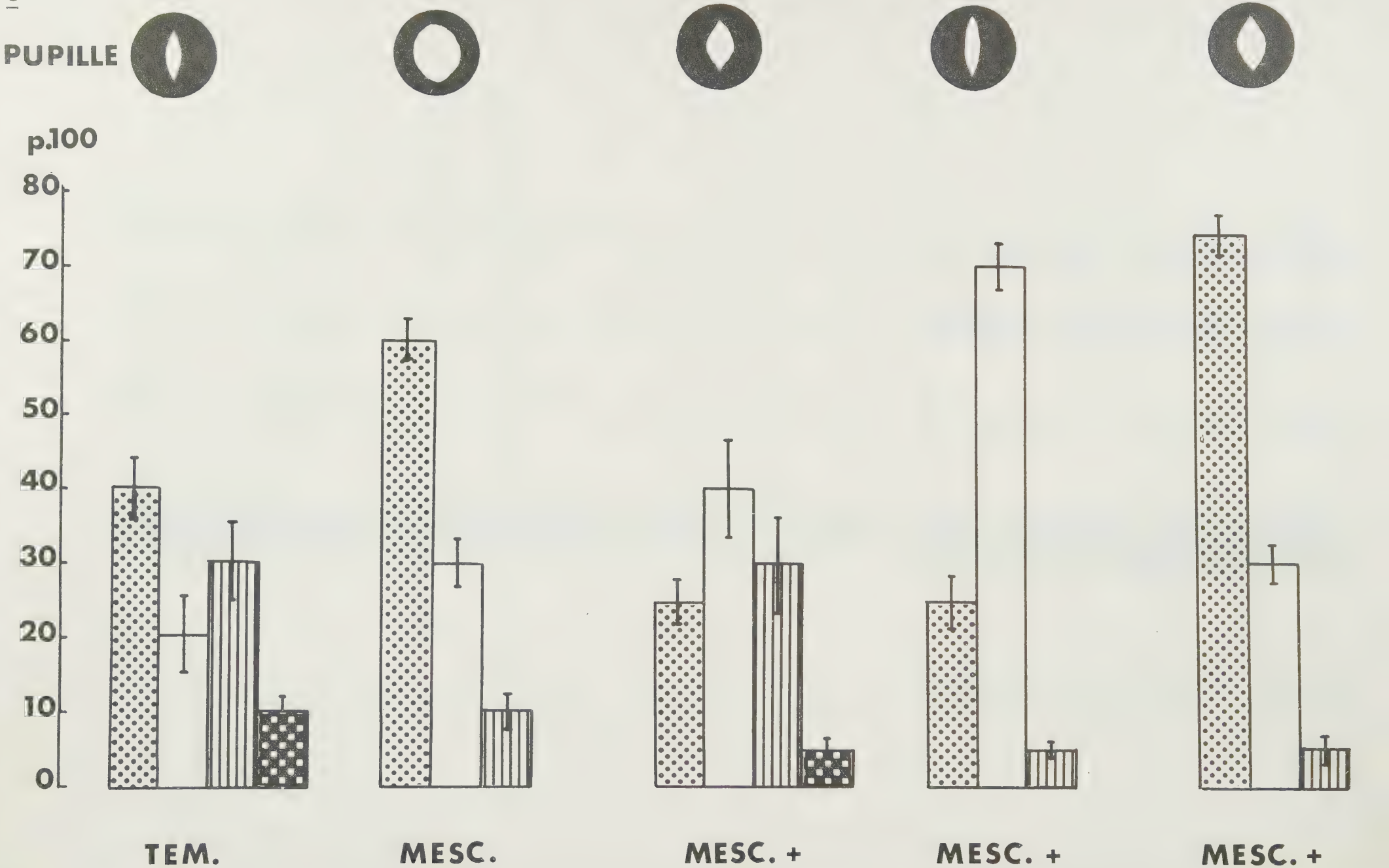

PUPILLE
p.100
80
70
60
50
40
30
20
10
0
TEM.
MESC.
MESC. +
IPRO.
MESC. +
RESERP.
MESC. +
RESERP.+5HT

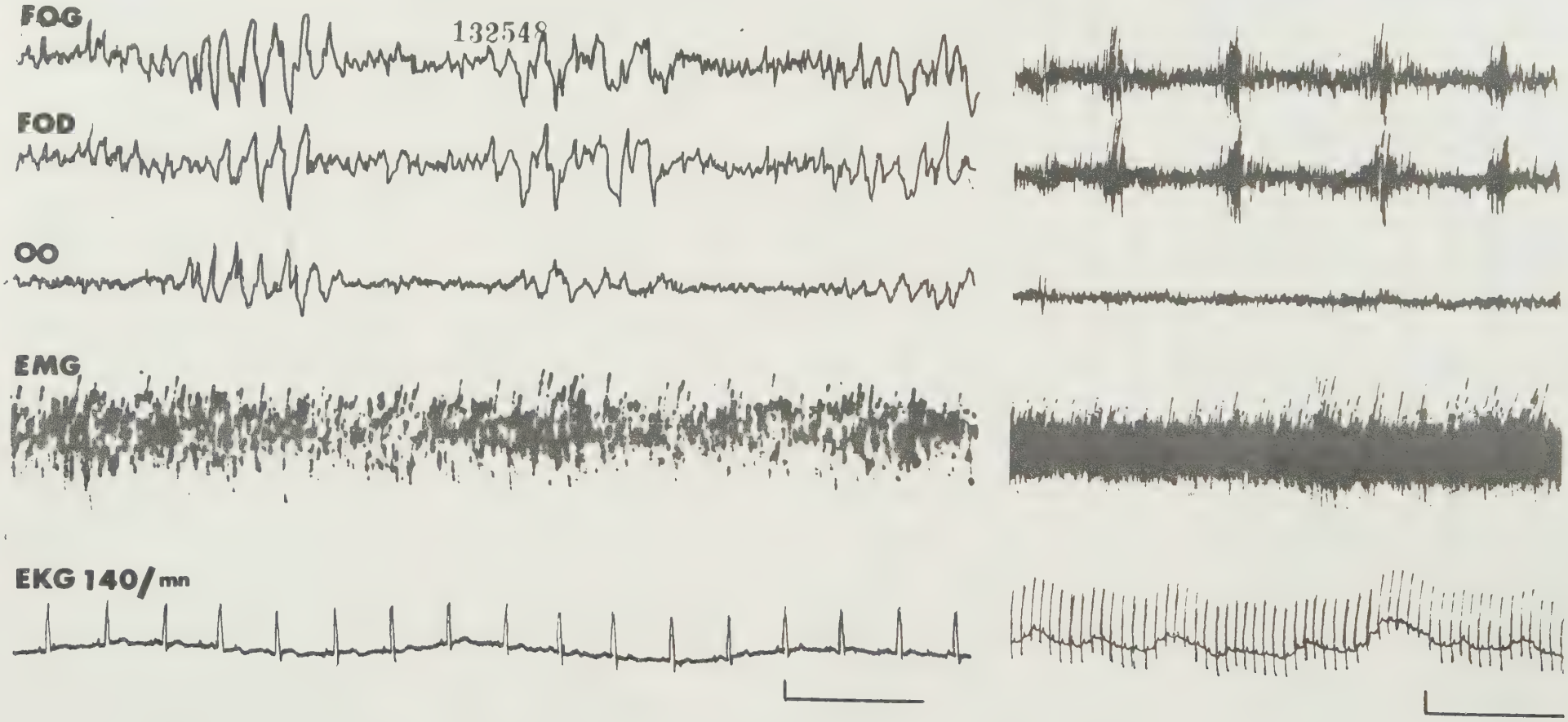
FIGURE 29

ACTIVITE ELECTROCORTICOGRAPHIQUE APRES

MESCALINE CHEZ LE CHAT TRAITE PAR LA RESERPINE

24 heures après une unique injection de réserpine (1 mg/kg/IP), la mescaline (5 mg/kg/ip) induit pendant plusieurs heures une activité électrique corticale en fuseaux réguliers de périodicité fixe.

Etalonnage : 50 µv et 1 s. puis 6 s.


FOG
132548
FOD
OO
EMG
EKG 140/mn

Sur le plan comportemental, l'injection intraveineuse de mescaline (3 mg/kg) induit successivement les symptômes suivants : hyperexcitation caractérisée en particulier par des mouvements désordonnés, de l'hypertonie au niveau des muscles des membres puis du rachis, des mouvements rapides de la queue. A plus long terme, l'animal s'assoupit pendant une vingtaine de minutes. Trois heures plus tard, le comportement est normal. Soulignons que les effets comportementaux de la sérotonine (0, 1 mg/kg/iv) chez le chien, se rapprochent de ceux décrits pour la mescaline. L'activité électromyographique de la paroi gastrique est semblable à celle décrite chez le chat (cf. Troisième partie, chapitre premier).

Sous l'effet de la mescaline une courte inhibition (quelques secondes) puis une dysrythmie de l'activité électrique fondamentale et des salves de potentiels rapides précèdent la régularisation de l'activité fondamentale autour de 5 à 6 ondes par minutes (contre 4 à 5 ondes par minutes pour le rythme initial). La fréquence et l'amplitude des salves de potentiels ne sont pas significativement modifiées.

Administrée 24 heures après la réserpine, la dose précédente de mescaline modifie profondément le comportement de l'animal. Si celui-ci est assoupi, il s'éveille et se dresse immédiatement sur ses pattes. L'hypertonie musculaire dérivée au niveau du rachis et des membres ainsi que les tremblements initialement observés sont potentialisés et accompagnés d'une hypertonie des muscles du cou et des mâchoires : la tête déjetée entre les membres antérieurs l'animal salive, lèche, mastique et mord convulsivement sa cage à contention : 24 heures après la réserpine, la mescaline est non pas seulement hypertonisante mais tétanisante.

Ultérieurement l'animal s'endort très profondément pendant plusieurs heures tandis que l'effet tétanisant de la mescaline est remplacé par une hypotonie générale complète. Il est important de constater que chez les chiens, la symptomatologie comportementale de la sérotonine est également potentialisée par la réserpine administrée 24 heures avant.

Par contre, à l'inverse des effets comportementaux, les altérations de l'activité électromyographique de la paroi gastrique induite par la mescaline ne sont pas modifiées par l'injection préalable de réserpine.

13. Interférence réserpine - mescaline chez la souris

Mise en évidence chez les carnivores cette potentialisation de la mescaline par la réserpine a été retrouvée au niveau comportemental chez la souris (BOST et Coll., 22). Rappelons que l'activité motrice des souris a été évaluée en mesurant la durée (en minutes) des périodes de repos par enregistrement actographique sur noir de fumée. Les souris reçoivent par voie intrapéritonéale 100 mg/kg ou 30 mg/kg de mescaline, 4 puis 24 heures après une dose unique de réserpine (5 mg/kg/ip).

L'ensemble des résultats montre que l'excitation motrice provoquée par la mescaline à la dose de 30 mg/kg est potentialisée par la réserpine. La réduction du temps de repos est de 55 p. 100 pour la mescaline seule, 57 p. 100 pour la réserpine + mescaline 4 heures plus tard et 85 p. 100 pour la réserpine + mescaline 24 heures plus tard. Dans ce dernier cas, l'effet de 30 mg/kg de mescaline est comparable à celui de 100 mg/kg (réduction du temps de repos de 82 p. 100). L'analyse statistique et les comparaisons de moyenne deux à deux (sérum physiologique - mescaline 30 mg/kg ; mescaline 30 mg/kg - mescaline 30 mg/kg 4 heures après la réserpine ; mescaline 30 mg/kg - mescaline 30 mg/kg 24 heures après la réserpine ; mescaline 30 mg/kg 24 heures après réserpine - mescaline 100 mg/kg) regroupées dans le tableau V confirme la validité des points suivants :

a - La mescaline est excitante (30 mg/kg/ip) : le t calculé est supérieur au t théorique exigé pour une probabilité de 1 % (P = 0, 01)

b - La réserpine (4 heures avant) ne modifie par l'agitation motrice induite par la mescaline : le t calculé est inférieur au t théorique exigé pour une probabilité de 5O % (P = 0, 50).

c - La réserpine (24 heures avant) potentialise l'agitation motrice mescalinique : le t calculé est supérieur au t théorique exigé pour une probabilité de 1 % (P = 0, 01). L'effet de 30 mg/kg/ip est alors semblable à celui de 100 mg/kg/ip (test de t non significatif).

TABLEAU V

Analyse statistique des variations du temps de repos (en minutes) chez la souris après administration intrapéritonéale de : sérum physiologique, mescaline (30 mg/kg); mescaline (30 mg/kg), 4 heures après réserpine et 24 heures après réserpine ; mescaline 100 mg/kg.

Moyenne et écart type	
Sérum physiologique	30, 55 ± 8, 27
Mescaline 30 mg/kg	14, 2 ± 6, 09
Mescaline 30 mg/kg 4 heures après réserpine	12, 3 ± 2, 93
Mescaline 30 mg/kg 24 heures après réserpine	4, 4 ± 2, 47
Mescaline 100 mg/kg	4, 7 ± 4, 42

Test de t		
Comparaisons des deux moyennes	t calculé	t théorique immédiatement inférieur au t calculé
Sérum physiologique - mescaline	4, 42	3, 792 (P = 0, 01) significatif
Mescaline 30 mg/kg - Mescaline 30 mg/kg 4 heures après réserpine	0, 69	0, 129 (P = 0, 90) non significatif
Mescaline 30 mg/kg - Mescaline 30 mg/kg 24 heures après réserpine	3, 44	3, 169 (P = 0, 01) significatif
Mescaline 30 mg/kg - mescaline 100 mg/kg	0, 19	0, 128 (P = 0, 90) non significatif

2. Effets de la déplétion élective en catécholamines ou indolamines chez le chat

La spécificité et le substratum biochimique de l'action de la réserpine sur les effets centraux de la mescaline peuvent être sinon déterminés du moins étudiés par injection simultanée de réserpine + sérotonine et de réserpine + DOPA.

Bien que traversant difficilement la barrière hémato-méningée la sérotonine induit à forte dose (0,5 à 2 mg/kg) un E. E. G. à ondes lentes précédé ou non d'une phase de désynchronisation. L'administration de sérotonine chez un animal réserpiné doit, sinon compenser, du moins diminuer temporairement les effets de la déplétion en indolamines.

Sous l'action de la décarboxylase, la L 3, 4-dihydroxyphénylalanine (L. DOPA) se transforme en dopamine et noradrénaline : son administration compense la diminution du taux d'amines adrénergiques observée après réserpine.

Contrairement à la DOPA (20 mg/kg), la sérotonine et le 5-hydroxytryptophanne suppriment pratiquement toute potentialisation par la réserpine des modifications de l'électrogenèse corticale dues à la mescaline (Figure 28). Il en est de même pour les effets sur le rythme cardiaque et sur l'oeil. L' α méthyl DOPA déprime spécifiquement les réserves d'amines cérébrales par une diminution passagère de la sérotonine et de la dopamine cérébrales et une diminution prolongée de la noradrénaline. Son absence d'action vis à vis de la mescaline confirme les résultats précédents.

3. Effets de l'augmentation de la teneur en catécholamines et indolamines tissulaires chez le chat.

L'iproniazide (isopropylhydrazide de l'acide isonicotinique) et le thiosemicarbazide possèdent la fonction hydrazide ($CO-NH-NH_2$). Leur activité inhibitrice de la monoamine-oxydase est de longue durée. En outre le thiosemicarbazide inhibe les enzymes du type diamine-oxydase.

Une injection unique d'iproniazide (80 mg/kg/ip) ne modifie pas notablement l'électrogenèse corticale et le comportement de l'animal. En particulier,

au cours du nycthémère, la durée et la périodicité des phases de sommeil rapide sont inchangées tandis que le pourcentage d'éveil diminue de 15 p. 100 au profit du repos et du sommeil lent.

L'administration pendant trois jours consécutifs de 20 mg/kg d'iproniazide diminue les effets de la mescaline sur l'électrogenèse corticale et le comportement : absence de disparition des phases de sommeil paradoxal, persistance du sommeil lent bien que celui-ci ne dure jamais plus de une à deux minutes consécutives, durée des phases d'éveil égale ou inférieure à celle des valeurs témoins. Enfin, les ondes groupées en fuseaux caractéristiques de la mescaline n'apparaissent que pendant un laps de temps réduit et n'envahissent jamais l'ensemble du cortex (Figure 28). Dans le même sens l'iproniazide réduit fortement les troubles organo-végétatifs dûs à la mescaline, hormis la mydriase (Figure 28).

Cependant, nous devons souligner que les symptômes mescaliniques peuvent être inchangés ou même potentialisés par l'iproniazide dans le cas où cette dernière est injectée seulement 2 heures auparavant.

Le thiosemicarbazide (10 mg/kg/ip) induit au niveau cortical une tendance à la désynchronisation parallèlement à un état d'hyperexcitabilité et d'agressivité prononcée : félissements lors de toute stimulation inhabituelle et réactions d'attaque traduisent l'inquiétude de l'animal. La fréquence des mouvements oculaires est accrue. A plus forte dose (30 mg/kg/ip), le thiosemicarbazide est épileptogène et son action est de très longue durée.

Administrée deux heures après le thiosemicarbazide (faible dose), la mescaline voit ses effets organo-végétatifs non pas diminués mais augmentés : contraction d'une très grande violence de la presse abdominale et défécation, mydriase maximum et salivation accompagnées de miaulements permanents. Régulièrement 30 à 40 minutes plus tard un état convulsif tonique se manifeste : décubitus latéral gauche entrecoupé de bonds et d'une démarche difficile due à l'extrême rigidité des membres ; les griffes sont sorties, les poils hérissés, les joues gonflées. La respiration est difficile et bruyante (l'animal respire la gueule ouverte et la langue pendante), les rythmes respiratoire et cardiaque sont irréguliers. Les mouvements oculaires sont amples, fréquents et rapides.

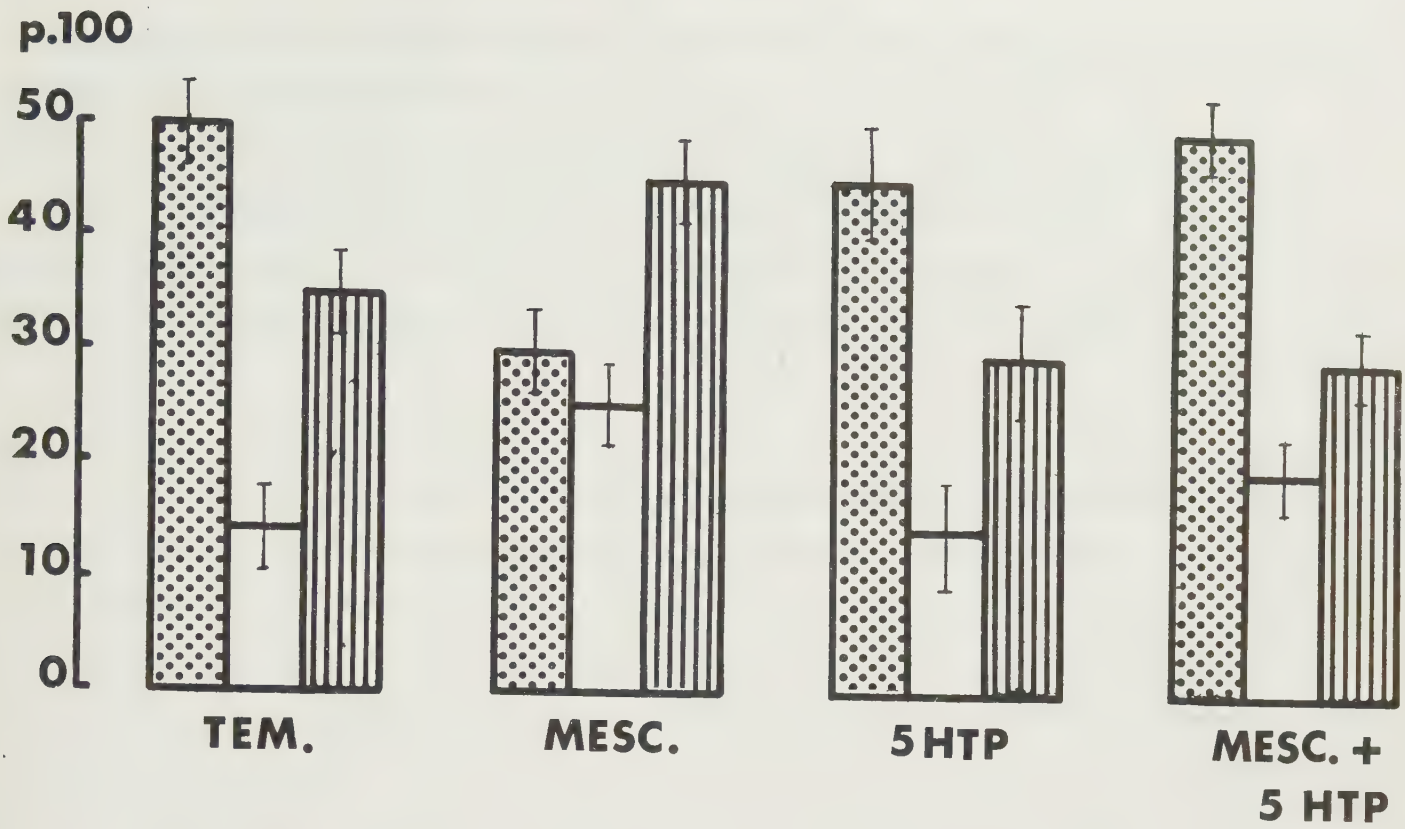


FIGURE 30

ACTION DU 5 HYDROXYTRYPTOPHANNE (5 HTP)

SUR LES EFFETS CENTRAUX DE LA MESCALINE

CHEZ LE LAPIN

Variations du niveau de vigilance exprimées en p. 100 par 24 heures d'éveil (colonnes pointillées), de fuseaux (colonnes blanches) et de sommeil lent (colonnes hachurées) par rapport au témoin (TEM.) : après mescaline (MESC.) ; après 5-HTP (10 mg/kg/ iv); après mescaline + 5-HTP.

Noter que dans ce dernier cas, le niveau de vigilance est semblable au témoin : à dose active ou inactive sur le niveau de vigilance, le 5 HTP s'oppose aux effets centraux de la mescaline.

La phase aiguë de la crise est non pas suivie de repos mais d'une activité proche du comportement hallucinatoire : l'animal s'agrippe et grimpe après le grillage de sa cage, miaule fortement, tente de saisir une proie, se défend contre un ennemi imaginaire. Si un choc vibro-acoustique est suivi d'hyper-vigilance, le miaulement d'un congénère déclenche une attitude de défense et d'agressivité. Un comportement normal ne réapparaît que 12 à 24 heures plus tard.

4. Effets d'une surcharge en sérotonine chez le lapin

L'augmentation du taux de sérotonine périphérique et centrale par injection de 5-HTP chez le lapin normal, a permis de préciser l'incidence du système sérotonergique dans la symptomatologie mescalinique et l'existence éventuelle d'une analogie d'effets vis à vis du 5-HTP entre la mescaline et certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase. Outre l'action de l'iproniazide, nous avons étudié celle du nialamide (benzyl carbamo-éthyl hydrazide de l'acide isonicotinique) IMAO de type hydrazide et du tranylcypromine (transphényl-cyclopropylamine) IMAO de type amine.

Administré par voie intraveineuse, le 5-HTP (10 mg/kg) est suivi de symptômes semblables à ceux de la mescaline : polypnée et tachycardie modérée, défécation, exacerbation du comportement oral. Le tonus musculaire est augmenté et l'attitude d'éveil contraste avec la synchronisation corticale. Administré par voie intra-artérielle (10 mg/kg) ou à forte dose par voie intraveineuse, le 5-HTP est non pas sédatif mais excitant. Ceci est en accord avec les travaux de LEWIS (95).

Sur l'animal sous nialamide (20 mg/kg) ou iproniazide (40 mg/kg) depuis 12 heures, une phase d'hypermotilité permanente précède l'action sédative du 5-HTP. Trois et douze heures après le tranylcypromine (10 mg/kg), le 5-HTP induit des mouvements convulsifs cloniques pouvant se terminer par la mort de l'animal à la suite d'un arrêt respiratoire. Nous avons obtenu une telle potentialisation du 5-HTP par un IMAO sur le plan comportemental chez le rat après tranylcypromine mais non nialamide : administré à des rats Wistar, le tranylcypromine (10 mg/kg/ip) manifeste un effet sédatif. L'injection de 5-HTP

(10 mg/kg/ip) 2 heures plus tard, est suivie de tremblements, piloérection, salivation, cris et sursauts au moindre stimulus tactile.

Une injection unique ou un traitement chronique préalable pendant 4 jours par des injections bijournalières de 5-HTP (10 mg/kg) s'oppose à l'ensemble de la symptomatologie mescalinique (Figure 30), effets organo-végétatifs exceptés : les fuseaux d'ondes lentes mescaliniques sont fugaces et le niveau de vigilance, établi sur un nycthémère après l'injection de mescaline, correspond à celui de l'animal témoin. A l'inverse, l'action du 5-HTP après mescaline est fonction du temps séparant les deux injections ou, en d'autres termes, de la phase comportementale et électroencéphalographique dans laquelle se trouve l'animal sous mescaline. Discrets trois heures après la mescaline, les symptômes dus au 5-HTP se traduisent 24 heures plus tard par l'induction de la symptomatologie électrique corticale, comportementale et organo-végétative de la mescaline.

5. Discussion

Avant de discuter les résultats que nous avons obtenus, il nous paraît utile de rappeler les principales données ayant trait au métabolisme cérébral des catécholamines et indolamines.

La principale voie métabolique des catécholamines est la suivante (Figure 31) : issue par hydroxylation de la tyrosine et de la phénylalanine elle passe par le stade de la 3 - 4 dihydroxyphénylalanine (DOPA). Sous l'influence d'une dopa-décarboxylase la DOPA est transformée en dopamine. L'hydroxylation en béta de la dopamine aboutit à la formation de noradrénaline. L'adrénaline résulte de l'adjonction d'un groupement méthyl à la noradrénaline.

Le catabolisme des catécholamines est dominé par deux voies de dégradation correspondant à deux enzymes :

a - O - méthylation par la catéchol- O - méthyl - transférase (C. O. M. T.) qui inactive les catécholamines en métadrénaline et métanoradrénaline

b - désamination oxydative par la monoamine-oxydase (MAO) qui transforme les catécholamines en aldéhydes.

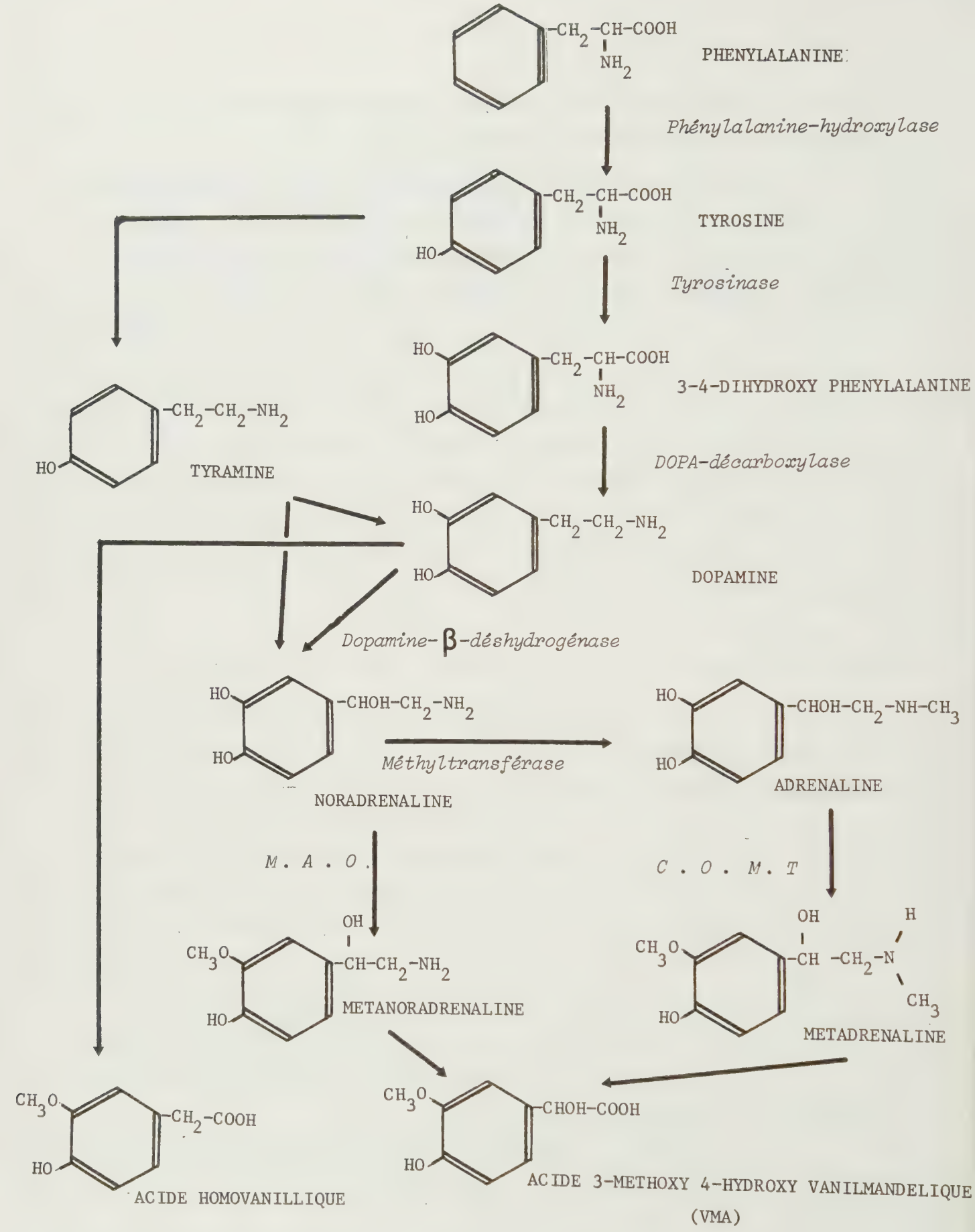


FIGURE 31

METABOLISME DES CATECHOLAMINES

Au niveau périphérique les catécholamines subiraient pour 75 p. 100 l'action de la C. O. M. T. puis accessoirement celle de la MAO . A ce sujet LEVY et MICHEL-BER (94) rapportent que :

- d'une part la MAO n'interviendrait que sur le métabolisme de la noradrénaline de réserve et la C. O. M. T. sur celui de la noradrénaline circulante

- d'autre part le rôle de la MAO serait mineur vis à vis des catécholamines libérées par la stimulation nerveuse mais prépondérant sur la noradrénaline libérée par la réserpine, la guanéthidine ou l'α méthyl DOPA.

Sous l'action d'une hydroxylase, le tryptophanne se transforme en 5 - hydroxytryptophanne, précurseur direct par décarboxylation de la 5 - hydroxytryptamine ou sérotonine (BOGDANSKI et Coll. , 20). Le catabolisme est dominé par sa transformation en acide 5 - hydroxy-indolacétique (5-HIAA) par désamination oxydative catalysée par une MAO ; cette dernière attaque le groupement amine de la sérotonine. Le 5-HIAA est éliminé dans les urines sous une forme conjuguée avec la glycine (Figure 32).

Au niveau cérébral, les monoamines possèdent le caractère principal d'une neuro-hormone. On constate une accumulation sous une forme inactive à partir de laquelle elles sont libérées. Le mécanisme de stockage des catécholamines et indolamines suppose au niveau des cellules cérébrales l'existence de deux pools : un pool de réserve et un pool plus mobile d'où les amines sont libérées par les influx nerveux selon les besoins (BLASCHKO et WELCH, 17 ; BLASCHKO et Coll., 18 ; BOISSIER et GIUDICELLI, 21). Dans ces pools les amines sont séparées de la MAO par une membrane intra-cellulaire de nature lipidique. Les impulsions nerveuses modifient la perméabilité de cette membrane qui laisse alors diffuser les amines hors des lieux d'accumulation. Une demande en monoamines est remplie par leur départ du pool mobile et leur remplacement est assuré soit par la synthèse de molécules nouvelles soit, si le processus précédent est insuffisant, par le passage d'amines du pool de stockage au pool mobile. La synthèse des amines étant permanente un mécanisme régulateur est nécessaire : la MAO contrôle indirectement la quantité d'amines accumulée à l'intérieur des granules en inactivant la noradrénaline à l'extérieur des pools (AXELROD, 6). Par ce processus la MAO maintient un taux inférieur à celui existant à l'intérieur de la membrane lipoïde et ceci facilite la diffusion

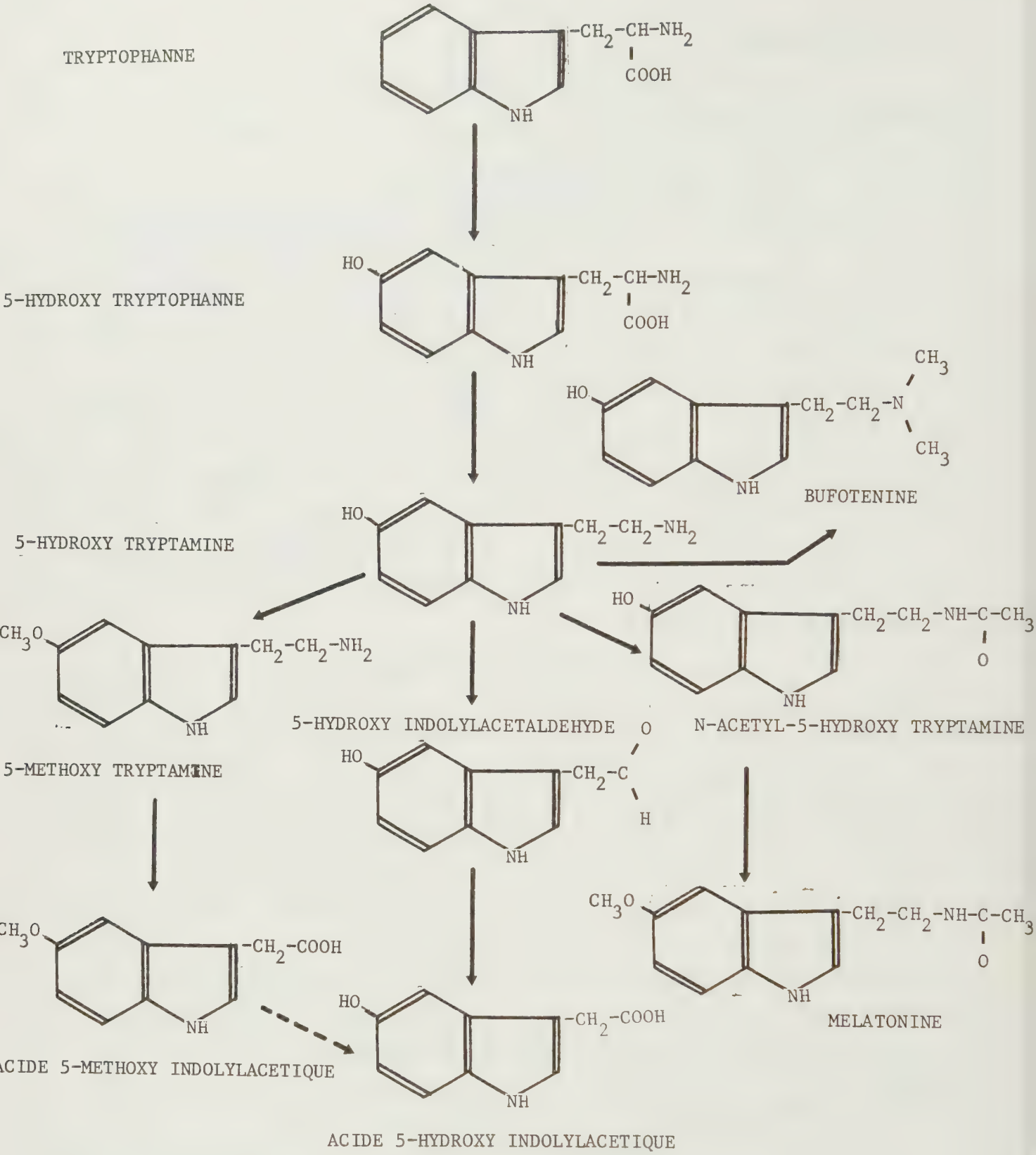


FIGURE 32

METABOLISME DE LA SEROTONINE

de noradrénaline et sérotonine de l'intérieur vers l'extérieur des pools.

La réserpine provoque une libération des catécholamines et de la sérotonine tant au niveau périphérique que central. Son action consiste en une inhibition des processus d'accumulation sans toutefois en stopper la synthèse au niveau du tissu nerveux, des plaquettes sanguines et des mastocytes pour la 5-HT (BRODIE et Coll., 26). Dans ces conditions, les molécules synthétisées puis stockées avant l'administration de réserpine ainsi que les molécules nouvellement formées se déversent à l'intérieur de la cellule hors des lieux de réserve et sont soumises à l'action de la monoamine-oxydase. Une molécule de réserpine pouvant, in vivo, libérer plusieurs centaines de molécules de 5-HT d'une part, et les processus de synthèse étant plus lents que les processus de dégradation d'autre part, on arrive plus ou moins rapidement à un épuisement des pools mobiles puis de réserve. Au niveau de la médullo-surrénale du lapin, le taux minimum de catécholamines est obtenu 24 à 36 heures après l'administration de réserpine puis il atteint progressivement ou dépasse transitoirement le taux de départ 6 à 8 jours plus tard (CARLSSON et Coll., 28). Une évolution semblable a été démontrée au niveau du cerveau pour les catécholamines et la sérotonine : minimum 24 heures après l'injection de réserpine, leur taux augmente lentement pour redevenir normal entre le 7ème et le 9ème jour (BRODIE et Coll., 26). La réserpine déprime également le taux d'acide gamma amino-butyrique (GABA) et de dopamine au niveau cérébral. Pour cette dernière, la synthèse très rapide masque les effets secondaires et cela se traduit uniquement par une augmentation de l'élimination de l'acide homovanillique, produit final du catabolisme dopaminergique. l'action de la réserpine est importante car, s'il est à l'heure actuelle difficile de distinguer exactement les rôles respectifs de la sérotonine et de la noradrénaline dans le fonctionnement de l'organisme ainsi que dans l'action sédative de la réserpine, il apparaît certain que ces amines interviennent dans les processus normaux ou pathologiques de l'activité nerveuse centrale i... e... du comportement global de l'animal.

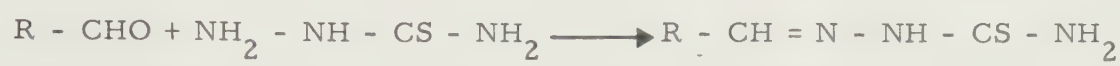
Les inhibiteurs de la MAO (iproniazide, nialamide...) ont une action opposée à celle de la réserpine (PLETSCHER, 114). Par inhibition

de la MAO, ils s'opposent au mécanisme principal de destruction de la sérotonine et des catécholamines. Le taux d'amines dans les pools de réserve et mobile croît parallèlement jusqu'à un maximum. Celui-ci est obtenu quand le taux de diffusion passive, ayant suffisamment augmenté, contrecarre exactement l'effet de pompe exercé par les mécanismes de transport actif nécessaires au maintien à l'intérieur de la membrane lipoïde d'un taux en amines élevé. Les amines nouvellement formées sont alors déversées sur les récepteurs et il en résulte une augmentation notable de la teneur en amines des tissus, principalement nerveux. Après inhibition de la monoamine-oxydase chez les sujets déprimés, l'élimination de normétanéphrine et métanéphrine augmente de 75 p. 100, celle de sérotonine de 150 p. 100 et celle de tryptamine de 300 p. 100 (DEWHURST, 49).

L'inhibition de la symptomatologie mescalinique par augmentation de la teneur en catécholamines et indolamines après iproniazide va dans le sens de la synergie réserpine - mescaline. Cependant, au cours de nos expériences chez le chat, il a été constaté que, administrée 2 heures après l'iproniazide, la mescaline voit ses effets psychodysleptiques inchangés ou potentialisés. Ne pouvant faire intervenir la variation de la teneur tissulaire en amines après un laps de temps aussi court, ce phénomène de potentialisation peut être la conséquence d'une inhibition précoce mais fugace de la diamine-oxydase par l'iproniazide. De l'examen, des trois conditions expérimentales réalisées (animal non traité, 2 heures puis 24 heures après iproniazide) il découle le schéma suivant :

- chez l'animal non traité la diamine-oxydase et la monoamine-oxydase sont actives : la mescaline est hallucinogène
- deux heures après iproniazide la monoamine-oxydase est toujours active tandis que la diamine-oxydase est inhibée : les symptômes mescaliniques sont augmentés
- vingt quatre heures après iproniazide la diamine-oxydase redevient active tandis que la monoamine-oxydase est inhibée : la mescaline est inhibée.

La synergie réciproque mise en évidence entre la mescaline (facilitation du comportement hallucinatoire) et le thiosemicarbazide (apparition de grapho-éléments de type épileptique et mort) reste d'interprétation délicate ; une simple addition d'effets nous paraissant insuffisante pour l'expliquer. Sur le plan chimique l'explication suivante peut être avancée (CRONENBERGER, 38) : les aldéhydes issus du métabolisme de la mescaline se combineraient avec le thiosemicarbazide pour former une thiosemicarbazone selon la réaction



$$R - CHO + NH_2 - NH - CS - NH_2 \longrightarrow R - CH = N - NH - CS - NH_2$$

Cette hydrazone présentant un caractère lipophile nettement supérieur à l'hydrazide correspondant, elle pénètrerait massivement dans les cellules. Dans ces conditions la potentialisation réciproque mescaline - thiosemicarbazide résulterait d'une inhibition plus importante de la diamine-oxydase. Si l'on considère que la mescaline est active par elle - même et qu'elle est détruite uniquement par une diamine-oxydase, la potentialisation de la mescaline par le thiosemicarbazide résulterait de la persistance dans le système nerveux central d'un taux élevé de mescaline.

Il faut noter cependant que la synergie exercée par la réserpine vis à vis de la mescaline est indépendante de l'espèce envisagée mais nécessite entre les deux injections un intervalle de temps minimum de 24 heures. Ce dernier correspond à la réduction maximum du pouvoir cellulaire de fixation des amines cérébrales et à un taux de monoamines circulantes minimum. L'intervention des processus de désamination oxydative au niveau du métabolisme des amines et de la mescaline ainsi que l'hypothèse formulée par DENBER (47) d'une potentialisation des amines cérébrales par compétition au niveau de la monoamine-oxydase, permettent alors de suggérer l'hypothèse suivante pour la synergie réserpine - mescaline. La réserpine accélère l'inactivation des amines par la MAO en favorisant le contact entre le substrat (monoamines) et l'enzyme (MAO). Si la mescaline bloque, comme les IMAO, le fonctionnement de la MAO le résultat conjugué de l'association réserpine + mescaline est une augmentation du taux de catécholamines et sérotonine circulantes et stockées. Un phénomène semblable à celui réalisé par un prétraitement à l'iproniazide serait obtenu : après iproniazide la réserpine est non pas dépressive mais stimulante.

L'inhibition de la potentialisation de la mescaline par la réserpine après perfusion de sérotonine et non de noradrénaline est en faveur du rôle prédominant joué par la sérotonine (cf. quatrième partie, chapitre troisième). La potentialisation de la mescaline par la réserpine est à rapprocher de celle de l'amphétamine par un traitement chronique ou une injection unique de réserpine (STOLK et RECH, 140 et 141). De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène :

- augmentation de la sensibilité des récepteurs, après injection de réserpine, aux médiateurs chimiques libérés par la D-amphétamine (DAHLSTRÖM et Coll., 39)

- par analogie avec l'action de la désipramine sur l'amphétamine, altérations de la distribution et de l'élimination de l'amphétamine après traitement par la réserpine (SULSER et Coll., 142).

L'action antagoniste du 5-HTP à l'égard de la facilitation réserpinique de la mescaline peut résulter d'une inhibition indirecte de la réserpine vis à vis de la 5-HTP - décarboxylase à la suite de la disparition de son substrat (GREEN et SAWYER, 68) ; l'apport d'un excès de 5-HTP exogène rétablissant le fonctionnement normal de la 5-HTP - décarboxylase. Ceci est confirmé par le fait que la réserpine ne supprime pas mais diminue seulement l'augmentation du taux de sérotonine résultant de l'administration de 5-HTP ou 5-HT exogène, ceci vraisemblablement parce que la sérotonine d'origine exogène et celle d'origine endogène ne se localisent pas dans le même pool. UDENFRIEND et Coll. (149) montrent, chez le rat, que l'administration intrapéritonéale de 5-HTP induit une augmentation rapide mais brève (maximum de 8 heures) du taux cérébral en sérotonine. Chez un animal non traité par la réserpine ou un IMAO, l'augmentation du taux en sérotonine due à un apport de 5-HTP ou 5 HT exogène s'oppose au développement de la symptomatologie mescalinique. Cet antagonisme, 5-HTP ou 5-HT - mescaline, retrouvé vis à vis du LSD 25, nous semble de première importance car il traduit une action anti-hallucinogène vis à vis des psychodysleptiques à noyau indol.

L'ensemble des résultats permet de supposer l'existence d'un mécanisme compétitif au niveau d'un enzyme commun responsable du catabolisme de la

mescaline et de la sérotonine. Cette hypothèse serait étayée par l'analogie de structure existant entre ces deux substances : chez l'animal normal cet enzyme, responsable de leur inactivation, attaquerait préférentiellement son substrat naturel, la 5-HT, et peu la mescaline tandis que chez l'animal réserpiné l'enzyme rendu inactif par absence de substrat attaquerait fortement la mescaline d'où la facilitation de sa symptomatologie . Constatons qu'une telle hypothèse sous-entend que la mescaline peut être active par un de ces métabolites. L'administration de sérotonine à l'animal réserpiné réduirait le catabolisme de la mescaline et par là même son action.

Sur le plan électroencéphalographique, comme les IMAO et à l'encontre de la réserpine, la mescaline supprime le sommeil rapide. L'action des hallucinogènes à noyau indol semble étroitement liée aux conditions expérimentales et à l'espèce animale : MUZIO (105) constate chez l'homme une potentialisation par le LSD 25 des phases de sommeil paradoxal (effet facilité par la réserpine) alors que, chez le chat en cabine insonorisée nos propres travaux plaident en faveur d'une inhibition partielle. Ce résultat est à rapprocher de la dualité d'action du 5-HTP : facilitation des PRS chez l'homme et inhibition chez le chat.

EN RESUME, les résultats obtenus confirment un point essentiel, précédemment supposé (cf. quatrième partie), relatif au mode d'action de la mescaline : le rôle du facteur catécholamines et sérotonine caractérisé par la potentialisation, par la réserpine, et l'antagonisme, par l'iproniazide, des effets de la mescaline. L'importance de la sérotonine est prépondérante puisque la potentialisation des effets de la mescaline par la réserpine est annulée après sérotonine et non noradrénaline. L'inhibition de la symptomatologie hallucinogène de la mescaline et du LSD 25 par administration préalable de 5-HTP n'est pas en contradiction avec les résultats précédents.

-=-=-=-=-=-=-

CHAPITRE DEUXIEME

ACTIONS SUR LES MEDIATEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les résultats décrits au cours des chapitres précédents soulignent l'importance des variations simultanées du taux cérébral en sérotonine, catécholamines et acétylcholine sur la symptomatologie excitatrice, voir hallucinogène de la mescaline et de nombreux autres psychodysleptiques. Dans ce sens nous avons déterminé les modalités d'action de la mescaline sur les médiateurs adrénergiques, sérotonergiques et cholinergiques tant sur le plan de leur concentration tissulaire que sur l'activité des enzymes responsables de leur destruction : monoamine-oxydase et cholinestérases.(AChe).

1. Monoamine-oxydase et cholinestérases cérébrales

NANDY estime que le pouvoir hallucinogène du LSD 25 résulte à la fois de son activité inhibitrice de la monoamine-oxydase et anti-cholinestérasique (107). Nous nous sommes demandé s'il en était de même pour la mescaline.

11. Mescaline et monoamine-oxydase

Bien que son métabolisme soit encore mal connu, NEFF (108) estime que la voie de dégradation principale de la mescaline par désamination oxydative aboutit à l'acide 3 - 4 - 5 triméthoxyphénylacétique. Cette observation apporte un argument solide à l'appui de l'hypothèse précédemment citée et formulée par DENBER (47) d'une potentialisation des amines cérébrales par compétition au niveau de la monoamine-oxydase. La synergie observée avec la réserpine s'expliquerait ainsi par une augmentation durable du taux de catécholamines et de sérotonine libres préservées d'une destruction rapide par inhibition de la MAO par la mescaline. Cet effet serait comparable à la transformation que nous avons observée, de l'effet sédatif du 5-HTP en effet excitant, par inhibition de la MAO. Ajoutons enfin, que l'antagonisme mescaline - iproniazide pourrait résulter d'un phénomène de compétition au niveau du système monoamine-oxydasique semblable à celui observé entre l'harmaline

Tableau VI

Effets sur la MAO et l'AChe du cerveau de rat sans traitement préalable (A), sur la MAO après administration d'iproniazide (B), sur l'AChe après administration d'ésérine (1 mg/kg).

A		
	Inhibition de la MAO en p. 100, 60 minutes après ip	Inhibtion de l'AChe en p. 100, 60 minutes après ip
Iproniazide 100 mg/kg	77	35
Esérine		40
LSD 25 100 µg/kg	23	30
" 500 µg/kg	50	46
BOL 148 0,5 mg/kg	20	30
Mescaline 20 mg/kg	20	8
" 40 mg/kg	50	15
Psilocybine 16 mg/kg	30	20
Harmaline 20 mg/kg	38	8
D. F. P. 50 µg/kg	15	45
" 500 µg/kg	30	28
B		
Esérine	90	
LSD 25 100 ug/kg	85	
Mescaline 20 mg/kg	45	
C		
Iproniazide 100 mg/kg		20
LSD 25 100 µg/kg		75
D. F. P. 50 µg/kg		35

FIGURE 33

TOXICITE DE GROUPE DE L'AMPHETAMINE

ET PSYCHODYSLEPTIQUES

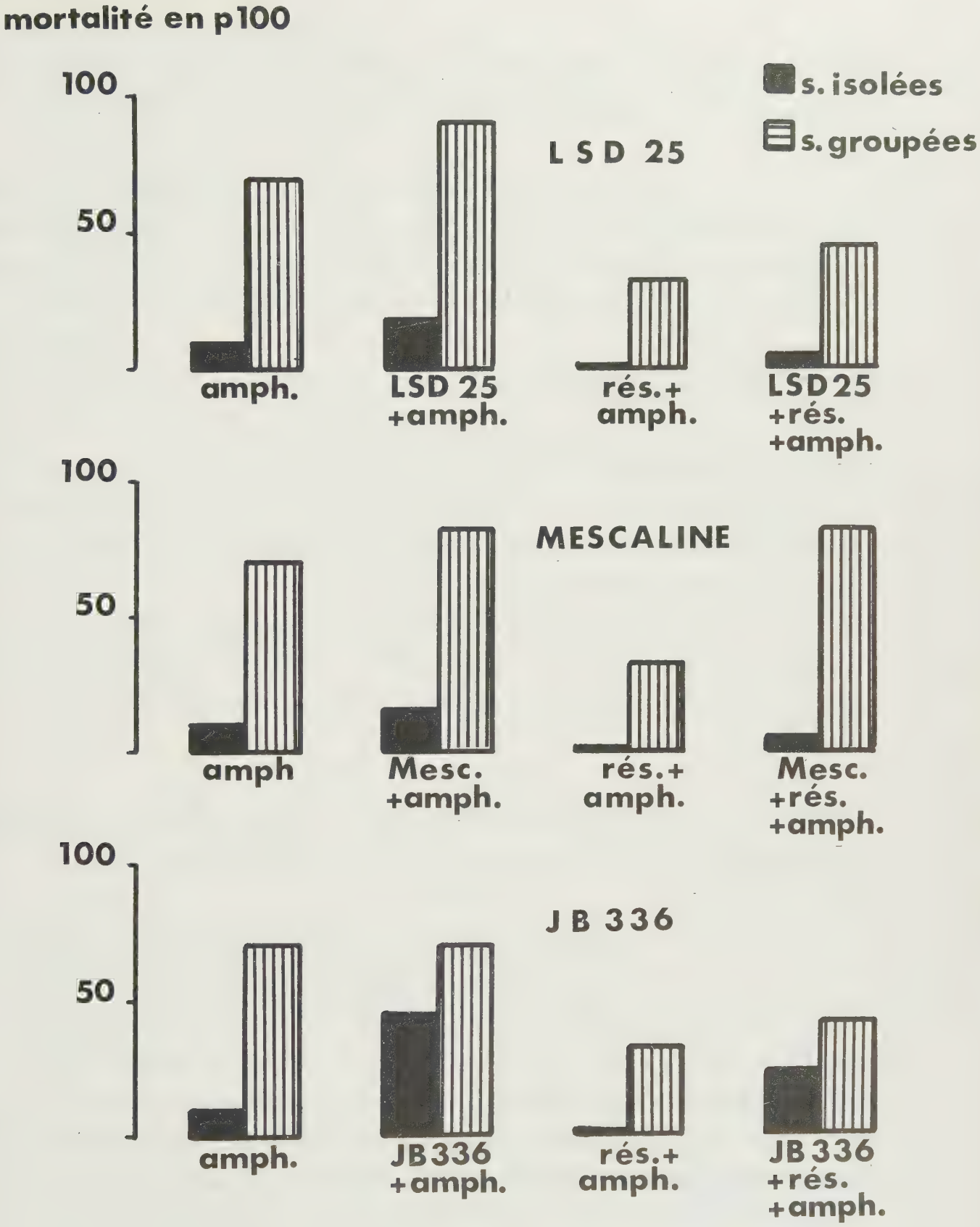
Pour chaque pyschodysleptique envisagé il est successivement présenté : la toxicité de groupe de l'amphétamine, l'effet du psychodysleptique sur cette toxicité de groupe, la protection exercée par la réserpine vis à vis de l'amphétamine et l'action du psychodysleptique sur la protection réserpinique.

Noter la faible augmentation du pourcentage de mortalité de l'association amphétamine - pyschodysleptique par simple additivité algébrique de leur toxicité respective.

La mescaline et non le LSD 25 ou le JB 336 supprime le classique effet protecteur de la réserpine vis à vis de la toxicité de groupe de l'amphétamine.

(amph., amphétamine ip 20 mg/kg ; rés., réserpine ip 1 mg/kg ; Mesc., mescaline ip 30 mg/kg ; LSD 25 ip 150 µg/kg ; JB 336 ip 10 mg/kg).

in C.R.Soc.Biol.,1965,159 (8-9),1745-1748.


mortalité en p100
s. isolées
s. groupées
100
50
LSD 25
amph.
LSD 25 +amph.
rés.+ amph.
LSD25 +rés. +amph.
100
50
MESCALINE
amph
Mesc. +amph.
rés.+ amph.
Mesc. +rés. +amph.
100
50
JB 336
amph.
JB336 +amph.
rés.+ amph.
JB 336 +rés. +amph.

et l'iproniazide (PLETSCHER et BESENDORF, 113). En conséquence la recherche d'une éventuelle action IMAO de la mescaline a été réalisée :

a - par l'étude de l'hypertoxicité amphétaminique de groupement chez la souris (DELPHAUT, 44 ; THIESSEN, 145). La d-amphétamine produit une déplétion partielle des réserves de noradrénaline cérébrale et cardiaque, cette libération est renforcée par le groupage (BEAUVALLET et Coll., 9 ; MOORE, 104). Les substances qui augmentent les réserves de noradrénaline libérable ou qui empêchent la destruction de la noradrénaline libérée (IMAO) favorisent la toxicité de groupe de l'amphétamine ou présentent elles - mêmes un effet de groupement (HALPERN et Coll., 71). A l'inverse, les adrénolytiques et le prétraitement par la réserpine protègent contre cet effet de groupe (PFEIFER et GALAMBOS, 112). Ceci est supprimé par l'administration préalable d'un IMAO (HALPERN et Coll., 71).

Dans ce sens les effets de psychodysleptiques majeurs tels que la mescaline, le LSD 25 et le benzoate de N - méthyl - piperidinol - 3 (JB 336) ont été comparés sur la protection exercée par la réserpine vis à vis de la toxicité de groupe.

b - par dosage au Warburg de l'effet comparé des psychodysleptiques sur l'activité monoamine-oxydasique cérébrale chez le rat.

111. Modifications de la protection exercée par la réserpine vis à vis de la toxicité de groupe chez la souris

Contrairement aux LSD 25 et JB 336, la mescaline comme certains IMAO est susceptible de produire à elle seule un effet de groupe modéré. Les résultats sont réunis dans la figure 33. Leur analyse met en évidence la faible augmentation du pourcentage de mortalité de l'association amphétamine - psychodysleptiques par simple addition algébrique de leur toxicité respective. Outre, le classique effet protecteur de la réserpine (diminution de 50 p. 100 de la mortalité), il est constaté l'action totalement opposée du LSD 25 et JB 336 d'une part et de la mescaline d'autre part. En présence de LSD 25 ou JB 336 la toxicité de groupe induite par l'amphétamine reste corrigée par la réserpine.

Mais en présence de mescaline, la réserpine perd tout pouvoir protecteur comme dans le cas de l'administration préalable d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (RUCKEBUSCH et Coll., 123).

Malgré le caractère aléatoire de toute interprétation d'ordre purement pharmacologique, il apparaît nettement ici que la mescaline se comporte vis à vis de l'effet de groupe en présence de réserpine de façon analogue à certains IMAO ou, pour le moins, aux drogues qui augmentent le taux cérébral en monoamines.

112. Evaluation de l'activité monoamine-oxydasique in vitro chez le rat

Le tableau VI présente le pourcentage d'inhibition obtenu par divers psychotropes après le même temps de latence (60 minutes) et en fonction de la dose. Il met en évidence, par rapport à l'iproniazide (100 mg/kg/ip), l'activité voisine du LSD 25 (500 µg/kg/ip) et de la mescaline (40 mg/kg/ip). Il montre également que le BOL 148 (1 mg/kg/ia), la psilocybine (16 mg/kg per os) et l'harmaline (20 mg/kg/ip) ont une activité IMAO moindre.

12. Relation entre les activités anti-cholinestérasique et inhibitrice de la monoamine-oxydase (tableau VI)

Hormis pour la psilocybine, l'activité anti-cholinestérasique des psychotropes envisagés est loin d'être négligeable. Par rapport au di-isopropyl fluorophosphate (D. F. P.) elle s'observe de façon très nette pour, dans un ordre décroissant : le LSD 25, l'iproniazide, le BOL 148 et la mescaline. Il est intéressant de noter que si pour le LSD 25 son activité anti-cholinestérasique égale ou dépasse l'activité IMAO, pour la mescaline cette dernière est largement prédominante.

L'administration de LSD 25, dont l'effet anti-cholinestérasique n'est pas négligeable, renforce, comme un anti-cholinestérasique du type ésérine, l'activité IMAO de l'iproniazide. La mescaline, faiblement anti-cholinestérasique, manifeste une action antagoniste vis à vis de l'activité IMAO de l'iproniazide. A l'inverse, l'administration d'iproniazide réduit l'effet anti-cholinestérasique de l'ésérine et du DFP. Or, dans les mêmes conditions, l'activité anti-cholinestérasique du LSD 25 et de la mescaline se trouve renforcée par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (tableau VI, B et C).

FIGURE 34

ACTIONS DES PSYCHOTROPES

SUR LE TAUX CEREBRAL EN SEROTONINE

CHEZ LE RAT

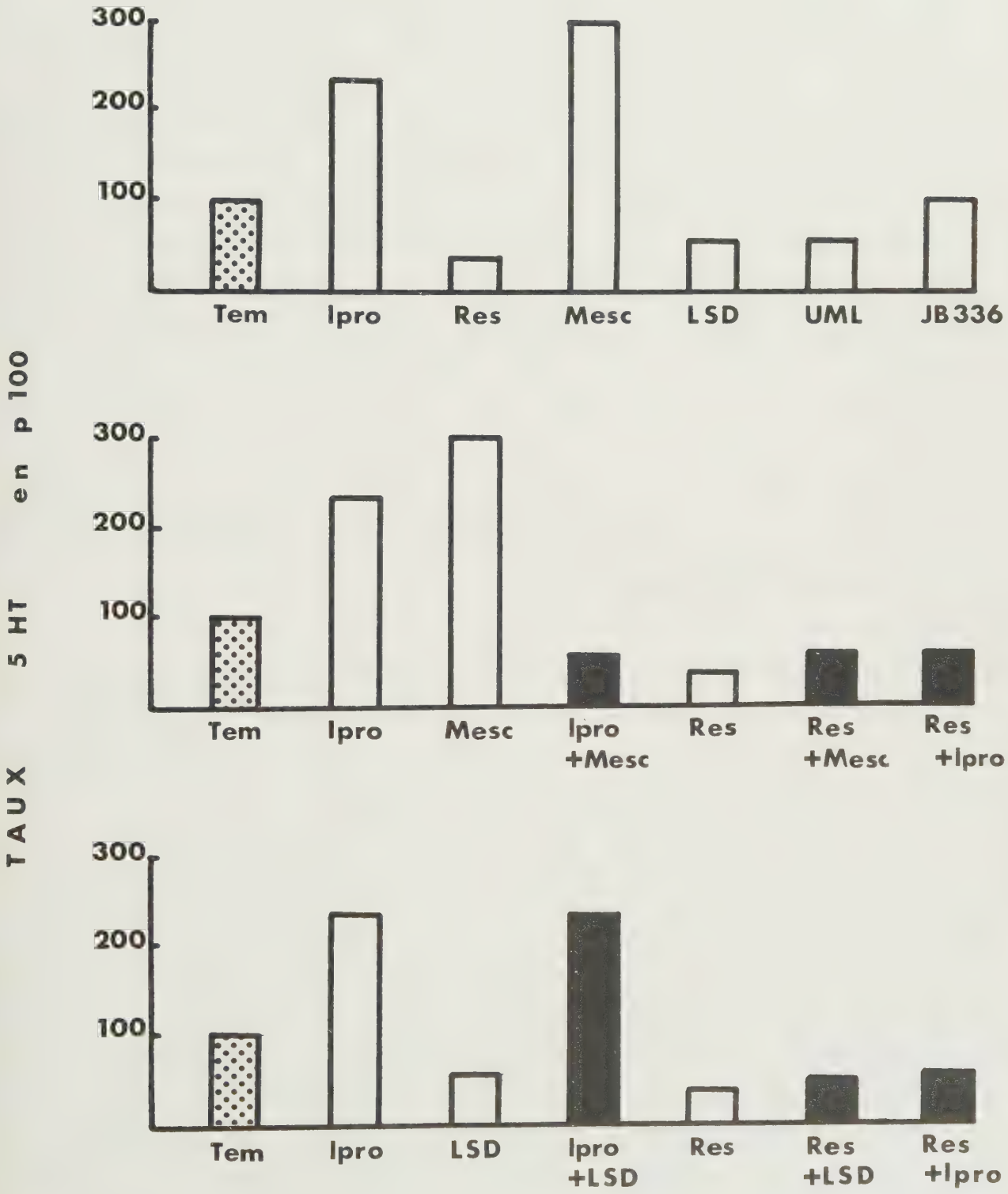
La teneur cérébrale en sérotonine (5-HT) est exprimée en p. 100 par rapport au témoin (TEM, 100 p. 100). Les colonnes blanches correspondent à l'administration d'une seule substance (figure du haut) ; les colonnes noires indiquent l'administration de mescaline (figure du milieu) et de LSD 25 (figure du bas) avec l'iproniazide et la réserpine.

En haut, effets de chaque médicament isolément : comme l'iproniazide (IMAO), la mescaline augmente la teneur cérébrale en 5-HT. Le JB 336 est sans action tandis que l'UML 491 et le LSD 25 présentent une activité anti-5-HT.

Au milieu, la mescaline et l'iproniazide ne corrigent que partiellement la déplétion cérébrale en 5-HT dûe à la réserpine. L'association iproniazide - mescaline se traduit par un antagonisme d'effet vis à vis de la sérotonine.

En bas, à l'inverse de la mescaline, le LSD 25 est sans action vis à vis de l'iproniazide.

(RES., réserpine ip 2 mg/kg ; JB 336 ip 10 mg/kg ; UML 491 ip 5 mg/kg ; LSD 25 ip 10 µg/kg ; Ipro., iproniazide ip 60 mg/kg ; MESC., mescaline ip 60 mg/kg).


TAUX 5 HT en p 100
300
200
100
Tem
Ipro
Res
Mesc
LSD
UML
JB336
300
200
100
Tem
Ipro
Mesc
Ipro +Mesc
Res
Res +Mesc
Res +Ipro
300
200
100
Tem
Ipro
LSD
Ipro +LSD
Res
Res +LSD
Res +Ipro

2. Activité psychodysleptique et taux cérébral en sérotonine chez le rat et le chat

La figure 34 met en évidence, outre l'action de divers psychotropes, l'effet comparé sur le taux cérébral en sérotonine du LSD 25 et de la mescaline, associés ou non à la réserpine et à l'iproniazide. L'adrénaline et le JB 336 sont sans action.

Si à faible dose (10 µg/kg/ip) le LSD 25 et l'UML 491 diminuent le taux de sérotonine cérébrale (diminution de 50 p. 100), l'effet du LSD 25 est inversé à forte posologie (augmentation de 60 p. 100). L'action déplétive cérébrale de la réserpine (diminution de 75 p. 100) est supérieure à celle du LSD 25. La mescaline (50 mg/kg/ip) élève le taux cérébral en sérotonine à un pourcentage analogue à celui obtenu avec l'iproniazide (augmentation de 150 à 200 p. 100). Associés à la réserpine, la mescaline et l'iproniazide s'opposent partiellement à la déplétion réserpinique en sérotonine. Paradoxalement, le LSD 25 (10 µg/kg) en fait autant. Associé à l'iproniazide, la mescaline en neutralise les effets vis à vis de la sérotonine (diminution de 60 p. 100). Par contre l'administration préalable de LSD 25 (10 µg/kg) ne modifie pas l'action IMAO de l'iproniazide (augmentation de 200 p. 100).

Administrés isolément la tranylcypromine (10 mg/kg/ip) et le 5-HTP (10 mg/kg) interviennent dans le sens d'une augmentation non significative (20 p. 100) de la concentration en sérotonine cérébrale. Associés il se révèlent capables de l'élever considérablement (200 p. 100).

Le nialamide (10 mg/kg) seul ou associé au 5-hydroxytryptophanne est sans action sur la sérotonine cérébrale. Ceci est à rapprocher de l'évolution des symptômes comportementaux que nous avons observés chez le rat et le chat l'association tranylcypromine + 5-HTP transforme l'action sédative de ces deux substances en un état d'hyperexcitation accompagné de tremblements, piloérection, salivation et cris. Une telle inversion de symptômes n'a pas été constatée lors de l'association nialamide + 5-hydroxytryptophanne. A noter que, chez le chat, la mescaline (5 mg/kg/ip) augmente la teneur en 5-HT du tronc cérébral de 60 à 90 p. 100.

3. Activité psychodysleptique et teneur en catécholamines cérébrales et périphériques chez le rat et le chat

A l'inverse des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (iproniazide 24 heures avant soit augmentation de 100 p. 100 et tranylcypramine 12 heures avant soit augmentation de 150 p. 100), la mescaline (60 mg/kg/ip) ne modifie pas ou diminue de 30 à 50 p. 100 le taux de catécholamines cérébrales chez le rat. Cette action est parallèle à une augmentation importante aux niveaux hépatique (250 p. 100) et sanguin (80 p. 100). L'effet dépléteur de la mescaline est maximum 30 minutes après son injection. Par contre chez le jeune chat (5 mois) la mescaline (5 à 10 mg/kg/ip), 2 heures avant la décapitation, augmente la concentration en catécholamines au niveau des hémisphères cérébraux (190 p. 100) et du tronc cérébral (300 p. 100). Une relation dose - effet a été démontrée.

4. Discussion

Du point de vue de l'activité acétylcholinestérasique il apparaît que l'iproniazide ainsi que le LSD 25 et ses dérivés présentent une activité inhibitrice nettement supérieure à celle de la mescaline. Les psychodysleptiques se distinguent des psychotropes par le fait que leur pouvoir anti-cholinestérasique, quand présent, est non pas diminué mais augmenté en présence d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase et ce d'autant plus que le pouvoir anti-cholinestérasique est élevé. Sur le plan qualitatif il semble exister un certain équilibre entre l'activité IMAO et anti-cholinestérasique d'un psychotrope puisque l'ésérine, qui renforce l'activité IMAO de l'iproniazide, voit ses effets anti-cholinestérasiques diminués.

Comme l'iproniazide, la mescaline élève le taux cérébral en sérotonine. On peut obtenir un antagonisme direct iproniazide - mescaline en considérant la DE 50 de la mescaline deux fois plus élevée que celle de l'iproniazide. Ce phénomène est analogue à celui obtenu par PLETSCHER et BESENDORF (113) entre l'harmaline et l'iproniazide. Ceci va dans le sens de la correction, par la mescaline et l'iproniazide, de la déplétion en sérotonine provoquée par la réserpine. Le LSD 25 à forte dose induit une augmentation du taux de sérotonine,

vraisemblablement par son action inhibitrice de la monoamine-oxydase. Aux doses hallucinogènes habituelles (1 à 10 µg/kg) cet effet inhibiteur de la monoamine-oxydase serait dominé par son activité anti-sérotonine du fait qu'elle agit sur la fraction circulante de la sérotonine.

L'action de la mescaline sur le système adrénergique est incertaine et liée à l'espèce. Chez le rat une déplétion modérée cérébrale peut être associée à une augmentation périphérique. Administrée au chat, la mescaline élève le taux de noradrénaline périphérique et centrale. Doit-on lier cette action au niveau du cerveau de rat au fait que, à l'inverse de ce que l'on observe chez le chat, la mescaline est moins hallucinogène que sédative et / ou ataxique chez le rat ? Il est également possible que, comme le 5-HTP, la mescaline inhibe la synthèse de noradrénaline à partir de la tyrosine (JOHNSSON et Coll. , 87).

Les similitudes d'action de la mescaline et de l'iproniazide sur les activités cholinestérasique , monoamine-oxydasique et la teneur cérébrale en sérotonine confirment que l'antagonisme iproniazide - mescaline est un antagonisme par compétition au niveau des systèmes enzymatiques.

EN RESUME, à la synergie réserpine - mescaline et à l'antagonisme iproniazide -mescaline correspond au niveau cérébral une concentration voisine en sérotonine, nettement inférieure à la normale. Elle résulte respectivement d'une correction partielle de la déplétion en amines due à la réserpine et d'un antagonisme compétitif. La signification de ceci est que, dans l'hypothèse d'une origine purement centrale du pouvoir psychodysleptique, la cause de ces phénomènes réside vraisemblablement moins au niveau de la concentration en amine que de possibilités plus ou moins importantes d'activité du ou des systèmes enzymatiques responsables du métabolisme de la mescaline.

-=-=-=-=-=-=-

CONCLUSIONS GENERALES

Ce travail, limité à l'étude comparée d'un hallucinogène à noyau indol, a été entrepris dans le but de contribuer :

- en premier lieu, à une meilleure connaissance des facteurs qui sont à l'origine de l'activité hallucinogène de la mescaline
- en second lieu, de déceler chez l'animal des équivalents expérimentaux de l'activité psychodysleptique chez l'homme
- enfin, de tenter d'expliciter l'incidence de l'activité du système organo-végétatif sur les effets centraux dans le développement du comportement hallucinogène.

A/ L'ensemble des résultats obtenus ayant trait à la mescaline est réuni dans les tableaux VII, VIII, IX, et X. Les points suivants méritent attention :

- la nature et l'intensité des effets organo-végétatifs et centraux de la mescaline sont liées à l'espèce animale : ataxie et E. E. G. en fuseaux pour le rat, crise tétanique puis assoupissement pour le chien, hypertonie et désynchronisation suivie de synchronisation pour le lapin, attitude figée et E. E. G. en fuseaux pour le chat. Sur toutes les espèces envisagées, l'administration de mescaline est suivie, pendant plusieurs heures, d'une hypermotilité du tractus digestif : ceci se traduit par une accélération de l'activité électrique de l'intestin. A l'inverse, quelle que soit l'espèce envisagée, les effets centraux du LSD 25 sont identiques et se ramènent à un aplatissement de l'E. E. G. ; les effets organo-végétatifs sont discrets.

Donc, à l'encontre du LSD 25, et à l'instar de l'atropine, la mescaline induit une intense activité organo-végétative qui nous paraît être un facteur de son activité psychodysleptique. En ce qui concerne le rat, l'inhibition de l'activité locomotrice par la mescaline masque tout comportement hallucinatoire éventuel.

Tableau VII

Effets de la mescaline chez la souris et le rat

Espèce ou préparation	Dose	Effets	Synergie et antagonisme
Souris	30 mg/kg ip	Syndrome d'excitation Inhibe la protection exercée par la réserpine vis à vis de la toxicité de groupe à l'amphétamine	Potentialisé par réserpine 24 h avant
Rat vigile	20 - 60 mg/kg/ip	Comportement : effet curamimétique, hypotonie, hypoagressivité E. E. G. : désynchronisation puis synchronisation corticale	
Duodénum isolé	1.10^{-2} à 1.10^{-3}	Contracturante Inhibe action contracturante de la 5-HT Facilite l'action contracturante de l'acétylcholine	Effet inhibé par la noradrénaline et inchangé après atropine Effet inhibé par l'iproniazide
Pression artérielle	5 à 10 mg/kg/iv	Soit hypotension puis hypertension Soit hypotension seule accompagnée de bradycardie	Effet inchangé après atropine ou bivagotomie et hexaméthonium Chez le rat réserpiné l'effet hypertenseur est inhibé par la 5-HT et restauré par la noradrénaline. Effet hypertenseur facilité par l'iproniazide
Rat	20 et 40 mg/kg/ip	Inhibition de la MAO Inhibition de l'AChe	Effet renforcé par l'iproniazide
	60 mg/kg ip	Augmente la teneur cérébrale en sérotonine de 200 p. 100	Effet inhibé par la réserpine (antagonisme d'effet) et l'iproniazide (antagonisme compétitif)
	60 mg/kg ip	Sans action ou diminue la teneur cérébrale en catécholamines parallèlement à une augmentation sanguine et hépatique	

Tableau VIII

Effets de la mescaline chez le cobaye

Espèce ou Préparation	Dose	Effets	Synergie et antagonisme
Anesthésié (nembutal, ND)	à partir de 0,5 mg/kg iv	Bronchospasme	Inhibé totalement par l'atropine, le LSD 25 et un blocage alpha et partiellement par la promethazine
	20 mg/kg/iv	Inhibe le bronchospasme dû à 5-HT Sans action ou facilitation du spasme à l'acétylcholine	
Anneaux de trachée isolés	1.10^{-3}	Contracturante Facilite l'action contracturante de l'acétylcholine	Inhibé par LSD 25
Iléon isolé	1.10^{-2} à 1.10^{-3}	Contracturante Inhibe l'action contracturante de la 5-HT Facilite celle de l'acétylcholine	
Pression artérielle	10 mg/kg/iv	Hypertension	

Tableau IX

Effets de la mescaline chez le lapin

Espèce ou préparation	Dose	Effets	Synergie et antagonisme
Lapin vigile	20 mg/kg/iv	Comportement : hyperactivité puis sédation, posture anormale	
		EEG : Désynchronisation corticale puis synchronisation précédée d'une longue période de fuseaux. Synchronisation hippocampique	Inhibé par le 5-HTP (20 mg/kg/ip pendant 4 jours)
	5 mg/kg/iv	Inhibe puis facilite les post-décharges hippocampiques	Inhibé par 5-HT (50 µg/kg/iv)
	10 mg/kg/iv	Diminution puis augmentation de l'amplitude des P. Ev. V. C. . Amplitude irrégulière Inhibe l'action facilitante de la caféine	
Démédullé	20 mg/kg/iv	EEG : désynchronisation puis fuseaux d'ondes plus amples. Rythme hippocampique de sommeil	
Anesthésié (ballonnets)	5 mg/kg/iv	Contracturante au niveau de la musculature lisse intestinale	Effet inhibé par l'atropine et une forte dose de LSD 25 . Effet facilité par une faible dose de LSD 25
Vigile (électrodes souples)	10 mg/kg/iv	Activité segmentaire intense	Effet inhibé par la 5-HT (20 mg/kg/iv)
	20 mg/kg/iv	Tachycardie	Effet absent ou inversé après élimination de la moelle
		Hypertonie	

Tableau X

Effets de la mescaline chez le chat et le chien

Espèce ou préparation	Dose	Effets	Synergie et antagonisme
		CHAT	
Vigile	5 mg/kg/ip	Comportement : Attitude figée hypoagressivité EEG : Fuseaux pendant plusieurs heures	Potentialisé par réserpine 24 h. avant Potentialisé par iproniazide 2 h avant Inhibé par iproniazide 24 h avant Potentialisé par le thiosemicarbazide
Curarisé	10 mg/kg/iv	Potentiel évoqué visuel : Diminution puis augmentation de l'amplitude. Amplitude irrégulière inhibe entraînement cortical	
Spinal en C_4	5 mg/kg/iv	Inhibe les fuseaux de décérébration	Action supprimée par injection préventive ou curative de chlorpromazine et de réserpine
en D_2		Synchronisation corticale	
Décérébré	5 mg/kg/iv	Sans action sur la synchronisation corticale	
Chat vigile	5 mg/kg/ip	Tachycardie modérée Salivation, vomissement, miction, défécation (diarréheux) Mydriase inhibée par réserpine Piloérection et hypertonie musculaire	Effet absent ou inversé sur préparations spinales ou décérébrées
		CHIEN	
vigile	3 mg/k/iv	- Hypertonie puis somnolence - dysryhtmie gastrique	Effets potentialisés par réserpine (0, 1mg/kg/iv) 24 h avant

- La mescaline augmente la teneur cérébrale en sérotonine. En cela son action est semblable à celle des inhibiteurs de la monoamine-oxydase et s'oppose à celle du LSD 25. L'augmentation considérable du taux de noradrénaline périphérique, fréquemment associée, chez le rat, à une absence d'action ou une diminution modérée de sa concentration cérébrale est un argument en faveur du rôle des facteurs périphériques dans le déroulement de la symptomatologie hallucinogène.

L'inhibition de l'activité acétylcholinestérasique présentée par la mescaline est nettement inférieure à celle de l'iproniazide ou du LSD 25.

- La réserpine potentialise et l'iproniazide inhibe l'action mescalinique. La sérotonine est le principal facteur de ces deux phénomènes complémentaires : une perfusion de sérotonine inhibe la potentialisation des effets mescaliniques obtenue, tant sur le plan comportemental que organo-végétatif, 24 heures après réserpine. Dans ce sens, chez l'animal témoin, la sérotonine et le 5 -hydroxytryptophanne s'opposent au développement de la symptomatologie hallucinatoire de la mescaline. Cette observation peut s'expliquer en supposant la possibilité, pour la mescaline, de se fixer sur les récepteurs sérotonergiques.

A la synergie réserpine - mescaline ou l'antagonisme iproniazide mescaline correspond une teneur cérébrale en sérotonine semblable. Dans l'hypothèse d'une origine purement centrale du pouvoir psychodysleptique, l'activité hallucinogène induite par la mescaline résulte moins de modifications de la teneur cérébrale et / ou périphérique en sérotonine et secondairement en catécholamines que de l'activité des systèmes enzymatiques responsables de l'inactivation des monoamines et de la mescaline.

- A la phase hallucinatoire du comportement induit par la mescaline correspond un pattern électroencéphalographique constitué de bouffées régulières d'ondes lentes proches de celles observées lors du repos psychosensoriel. Il est associé à une hyperactivité oculaire semblable à celle enregistrée lors des phases oniriques du sommeil.

- Le point d'impact de la mescaline vis à vis du système nerveux central est donc non pas cortical mais rhombencéphalique. Contrairement au LSD 25, la mescaline intervient moins au niveau hippocampique que hypothalamique.

B/ Quelques critères permettant de supputer le pouvoir psychodysleptique des substances à structure indolique réelle ou potentielle ont été dégagés :

- le pouvoir anti-sérotonine n'est pas lié au développement d'une activité psychodysleptique : le LSD 25 et la mescaline, respectivement, abaissent et augmentent la teneur cérébrale en sérotonine.

- Plus que la présence simultanée d'une activité anti-cholinestérasique et inhibitrice de la monoamine-oxydase, le caractère qui différencie les hallucinogènes des autres psychotropes réside dans l'augmentation en présence d'un IMAO de leur pouvoir anti-cholinestérasique, et ce, d'autant plus que ce pouvoir est élevé.

- Sur le plan comportemental, le développement d'un comportement hallucinatoire réel chez le chat non traité (chasse à vide, défense vis à vis d'un ennemi imaginaire) est exceptionnel. Aux doses physiologiques l'administration des psychodysleptiques indoliques est suivie d'une attitude immobile et figée, l'animal étant le plus souvent assis et présentant une démarche ébrieuse.

- L'étude polygraphique des substances hallucinogènes indoliques permet de mettre en évidence les caractéristiques communes suivantes :

a - dissociation comportementale et électroencéphalographique qui se manifeste, soit par un E. E. G. de repos simultanément à un comportement d'éveil, soit par un décalage des réactions d'éveil comportemental et E. E. G.

b - existence d'une activité électrique corticale en bouffées d'ondes lentes pendant plusieurs heures, qui nous paraît être, sur le plan nerveux, leur caractère principal. Ce dernier a été mis en évidence

après administration de la mescaline, du LSD 25 et du BOL 148, dérivé bromé, aux propriétés hallucinogènes nettement établies, du LSD 25. L'UML 491, dérivé non hallucinogène (à la dose administrée) du LSD 25, ne modifie pas dans ce sens l'électrogenèse corticale.

Le caractère hallucinatoire de cette activité en fuseaux est confirmé par le développement concomitant d'une hyperactivité oculaire en bouffées régulières et permanentes, semblable aux mouvements oculaires du sommeil paradoxal.

c - le développement de la symptomatologie hallucinogène comportementale et électroencéphalographique est lié à l'environnement. Ceci est particulièrement net pour les psychodysleptiques à action organo-végétative modérée. Une telle sensibilité se traduit soit par le remplacement d'une réaction désynchronisante en synchronisation (LSD 25), soit par une variabilité permanente de l'activité évoquée corticale non liée à une instabilité de l'E. E. G. (mescaline et LSD 25).

C/ Bien que nous en soyons réduits à des hypothèses, la nature de l'influence des effets organo-végétatifs périphériques sur le déroulement du comportement hallucinogène peut être envisagée en comparant les effets polygraphiques de la mescaline et du LSD 25. De fait, les modalités d'action de ces deux substances diffèrent profondément :

Pour le LSD 25, l'origine centrale prédominante des hallucinations serait confirmée par : l'apparition des effets caractéristiques du LSD 25 sur l'activité électrique corticale et hippocampique immédiatement après son injection intraveineuse ; l'absence, à la dose minimum hallucinogène, de symptômes organo-végétatifs violents et douloureux ; la mise en évidence d'un point d'impact hippocampique plutôt que hypothalamique.

Par contre, l'incidence des perturbations organo-végétatives sur l'étiologie du comportement hallucinatoire, i. . . e. . . des effets centraux, de la mescaline apparaît comme vraisemblable. A l'inverse du LSD 25, l'E. E. G. et le comportement caractéristiques du pouvoir hallucinogène de la mescaline

sont précédés d'une période d'hypervigilance correspondant aux violents et douloureux symptômes observés à court terme sur l'ensemble du tractus gastro-intestinal et, à un moindre degré, sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire. A plus long terme, la présence des effets centraux liés au comportement hallucinogène correspond aux troubles organo-végétatifs (hypotension; accélération chez le lapin, et désorganisation, chez le chat, de l'électrogastromyogramme) liés à l'injection de mescaline. L'augmentation de l'activité sécrétrice des glandes salivaires doit être considérée comme un phénomène secondaire, sans signification quant à l'exacerbation du comportement oral. En effet, l'activité orale (mastication) induite par l'atropine est accompagnée de sécheresse de la cavité buccale.

L'importance des effets organo-végétatifs et leur incidence sur le comportement hallucinogène nous paraissent aller dans le sens d'une part de l'action de la mescaline au niveau hypothalamique et d'autre part de l'hypothèse précédemment émise quant à l'origine de la différence de sensibilité observée entre le LSD 25 et la mescaline vis à vis de la privation sensorielle : les nombreux symptômes organo-végétatifs induits par la mescaline seraient responsables de l'indifférence de l'animal vis à vis de l'environnement. Cela pourrait intervenir parallèlement à la déconnection du cortex vis à vis des centres sous-corticaux.

En conclusion et bien que sa réalité ne puisse être mise en doute, il est difficile, sinon impossible, dans l'état actuel de nos recherches, de définir la nature précise de l'incidence des effets organo-végétatifs sur le comportement hallucinogène. Si l'influence inhibitrice des symptômes violents paraît logique, l'influence facilitatrice relève d'un déterminisme plus aléatoire. L'étude parallèle des effets comportementaux du LSD 25 et de la mescaline, administrés à doses équivalentes, compte-tenu de leurs seuils d'activité, montre que l'animal traité par le LSD 25 est moins inquiet que celui ayant reçu la mescaline. Dans le cas précis de cette dernière substance, les effets sur le système autonome (gastro-intestinal) paraissent jouer un rôle appréciable quant à l'intensité du comportement hallucinogène : en raison de leur caractère anxiogène, ils interviendraient en synergie avec les effets centraux sur le déroulement du comportement hallucinogène.

On peut cependant se demander si les effets organo-végétatifs observés à long terme après l'administration d'une substance hallucinogène correspondent à une action propre de la dite substance ou à des symptômes non spécifiques liés au phénomène hallucinatoire. Ces effets organo-végétatifs pourraient, dans le premier cas, être une des causes des hallucinations, tandis que, dans le second cas, ils n'en seraient que la conséquence. Cette deuxième hypothèse nous semble plus vraisemblable.

Enfin, il nous paraît primordial, lorsque l'on envisage les effets organo-végétatifs des psychodysleptiques de dissocier les symptômes observés à court terme de ceux qui apparaissent à long terme : les premiers sont plus liés à une action toxique de la molécule administrée qu'à un comportement hallucinogène, et vice et versa pour les seconds.

- =-=-=-=-=-

BIBLIOGRAPHIE

1. ADEY W. R., DUNLOP C. W.
The action of certain cyclohexamines on hippocampal system during approach performance in the cat
J. Pharmacol. exp. Therap., 1960, 130, (4), 418-426

2. AGHAJANIAN G. K., BING O. H. L.
Persistence of lysergic acid diethylamide in the plasma of human subjects
Clin. Pharmacol. Therap., 1964, 5, (5), 611-614

3. AMIN A. H., CRAWFORD T. B. B., GADDUM J. H.
The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog
J. Physiol. G. B., 1954, 126, 596-618

4. ASSAEL M., BEN DAVID M., MISHKINSKY Y., STEINER J. E., SULMAN F. G.
The effect of mescaline on blood sugar, serotonin metabolism, electrical activity of the brain, light stimuli reaction and behavioural pattern in the wake rabbit
Arch. int. Pharmacodyn, 1963, 146, (3, 4), 537-548

5. AXELROD J.
Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occuring compounds
Science, 1961, 134, 343

6. AXELROD J.
The uptake and release of catecholamines and the effect of drugs in "Progress in brain research", V. 8 "Biogenic Amines", p. 81-89, Edit. H. E. Himwich et W. A. Himwich, Elsevier, Amsterdam, 1964

7. BARAN L., LONGO V. G.
Effets de certains hallucinogènes sur l'électroencéphalogramme et le comportement conditionné du lapin
Thérapie, 1965, XX, 591-604

8. BATCHOLD H., PLETSCHER A.
Einfluss von Isonik otinsäure hydraziden auf den Verlauf der Körpertemperatur nach Reserpin, Monoaminen und Chlorpromazin.
Experentia, 1957, 13 (4), 163-165

9. BEAUVALLET M., FUGAZZA J. SOLIER M.
Hyperexcitabilité provoquée par l'amphétamine chez les souris groupées et teneur en noradrénaline et adrénaline des tissus
C. R. Acad. Sc. Paris, 1963, 257 (21), 3251-3253

10. BEAUVALLET M.
L'amphétamine et les monoamines du système nerveux central
Actualités Pharmacol., 1968, 21ème série, p. 15-39, Edit. Masson, Paris

11. BECK R. A., GOLDSTEIN L., PFEIFFER C. C.
Stimulant effect of psychotropic drugs demonstrated by quantitative E. E. G.
Pharmacologist, 1962, 4-5 (1), 238

12. BECK E. C., DUTSMAN R. E., BEIER E. G.
Hypnotic suggestions and visually evoked potentials
E. E. G. Clin. Neurophysiol., 1966, 20, 397-400

13. BELL D. S.
Comparison of amphetamine Psychosis and Schizophrenia
Brit. J. Psychiat. 1965, 111, 701-707

14. BEXTON W. H., HERON W., SCOTT Th.
Effects of decreased variation in the sensory environment
Canad. J. Psychol., 1954, 8, 70

15. BHAGAT B.
Pressor responses to amphetamine in the spinal cat and its influence on tachyphylaxis to tyramine
J. Pharmacol. exp. Therap. 1965, 149, (2), 206-211

16. BLANPIN O., BRETAUDEAU J., CHENIEUX J., SCHWACHHOFER G., CHOPIN J.
Etude pharmacodynamique comparée de la mescaline et de quelques dérivés de synthèse
Thérapie, 1963, XVIII, 1441-1452

17. BLASCHKO H., WELCH A. D.
Localization of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla
Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 1953, 219, 17-22

18. BLASCHKO H., HAGEN P., WELCH A. D.
Observations on the intracellular granules of the adrenal medulla
J. Physiol., G. B., 1955, 129, (1), 27-49

19. BLOCK W.
In vitro - Versuche zum Einbau von ^{14}C Mescalin and ^{14}C β Phenyl-äthylamin in Proteine. II - Mitteilung : Einflüsse der Aminoxydase
Hoppe Seyl., 1953, 294, 49-56

20. BOGDANSKI D. F., WEISSBACH H., UDENFRIEND S.
The distribution of serotonin, 5 - hydroxytryptophan decarboxylase and monoamine oxidase in brain
J. Neurochem., G. B., 1957, 1, 272-278

21. BOISSIER J. R., GIUDICELLI J. F.
Métabolisme, répartition, fixation et libération des catécholamines
Thérapie, 1965, XX, 837-866

22. BOST J., RUCKEBUSCH Y., ROCHE M.
Influence de la réserpine sur l'action centrale de la mescaline : potentialisation de l'excitation motrice chez la souris.
C. R. Soc. Biol., 1965, 159, (2), 403-406

23. BRADLEY P. B., KEY B. J.
The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain
E. E. G. Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 97-110

24. BRIDGER W. H., GANTT W. H.
The effect of mescaline on differenciated conditional reflexes
Am. J. Psychiat., 1956, 113, (4), 352-360

25. BRODIE B. B., SHORE P. A., PLETSCHER A.
Serotonin - releasing activity limited to Rauwolfia Alkaloïds with tranquilizing action
Science, 1959, 123, 992-993

26. BRODIE B. B., SPECTOR S., SHORE P. A.
Interaction of drugs with norepinephrine in the brain
Pharmacol. Rev., 1959, 11 (2), 548-564

27. CARLINI E. A., SANTOS M., SAMPAIO M. R. P.
Potentiation of histamine and inhibition of diamine oxidase by mescaline
Experientia, 1965, 21 (2), 72-73

28. CARLSSON A., JONASSON J., ROSENGREN E.
Time correlation between the effects of reserpine on behaviour and storage mechanism for Arylalkylamines
Acta Physiol. Scand., 1963, 59, 474-477

29. CASTILLO J. C., DE BEER E. J.
The tracheal chain. I - A preparation for the study of antispasmodics with particular reference to bronchodilatator drugs
J. Pharmacol. exp. Therap., 1947, 90 (2), 104-109

30. CHANG C. C.
A sensitive method for spectrofluorimetric assay of catecholamines
Int. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 643-649

31. CHARALAMPOUS K. D., ORENGO A., WALKER K. E., KINROSS WRIGHT J.
Metabolic fate of β (3- 4 - 5 triméthoxyphényl) - éthylamine (mescaline) in humans : isolation and identification of 3 - 4 - 5 trimethoxyphenylacetic acid.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1964, 145, (2), 242-246

32. CHEN G., BOHNER B.
A study of certain CNS depressants
Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 125, (1 - 2), 1 -20

33. CHOROVER S. L.
Effects of mescaline and chlorpromazine on two aspects of locomotor activity in rat
Fed. Proc., 1960, 19, 22

34. CHRISTIANSEN A., BAUM R., WITT P. N.
Changes in spider webs brought about by mescaline, psilocybin and an increase in body weight
J. Pharmacol. exp. Therap., 1962, 136 (1), 31-37

35. CORNE S. J., GRAHAM J. D. P.
The effect of inhibition of amine oxidase in vivo on administered adrenaline, noradrenaline, tyramine and serotonin
J. Physiol., G. B., 1957, 135, 339-349

36. COURVOISIER S., JULOU L.
Interférences entre la chlorpromazine et la mescaline dans un réflexe conditionné
XX Intern. Physiol. Congr. 1956 (Présentation film)

37. CREASY N. H.
Factors which interfere in the manometric assay of monoamine oxidase
Biochem. J., 1956, 64, 178-183

38. CRONENBERGER L.
Communication personnelle, 1969

39. DAHLSTRÖM A., FUXE K., HAMBERGER B., HÖKFELT T.
Uptake and storage of catecholamines in rabbit brain after chronic reserpine treatment.
J. Pharm. Pharmac., 1967, 19, 345-349

40. DALY J., AXELROD J., WITKOP B.
Methylation and demethylation in relation to the in vitro metabolism of mescaline
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1962, 96, (1), 37-43

41. DANIEL E. E.
Digestion : Motor function
Annual Reviews of Physiology, 1969, 31, 203-226

42. DELAY J., THUILLIER J.
Dualité d'action du diéthylamide de l'acide lysergique sur la contraction utérine provoquée par la 5- hydroxytryptamine (sérotonine).
C. R. Soc. Biol., 1956, 150, (7), 1335-1336

43. DELAY J., THUILLIER J.
Potentialisation de la 5 - hydroxytryptamine (sérotonine) par des molécules psychotoniques dérivées de la phényléthylamine
C. R. Acad. Sc. Paris, 1956, 242, (26), 3138-3140

44. DELPHAUT J.
La pharmacologie des groupes
Actualités Pharmacol., 1963, 16ème série, p. 35-59, Edit. Masson, Paris.

45. DEMENT W.
The occurence of low voltage, fast, electroencéphalogram patterns during behavioral sleep in the cat.
E. E. G. Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 291-296

46. DEMESTRESCU M., DEMESTRESCU M., IOSIF G.
The tonic control of cortical responsiveness by inhibitory and facilitatory diffuse influences
E. E. G. Clin. Neurophysiol., 1968, 18, 1-24

47. DENBER H. C. B.
Drug induced states resembling naturally occuring psychoses
In "Psychotropic drugs" p. 26-35, Edit. S. Garattini et V. Ghetti, Elsevier, Amsterdam, 1957

48. DENBER H. C. B., TELLER D. N.
Studies on mescaline. XVIII : Effect of phenothiazines, amphetamine and amobarbital sodium on uptake into brain and viscera
Agressiologie, 1968, 9, 1-9

49. DEWHURST W. G.
New theory of cerebral amine function and its clinical application.
Nature, 1968, 218 (5147), 1130-1133

50. DOANE B. K., MAHATOO W., HERON W., SCOTT Th.
Changes in perceptual function after isolation.
Canad. J. Psychol., 1959, 13, 210-219

51. DOWNING D. E.
The chemistry of the psychotomimetic substances.
Quart. Rev., 1962, 16 (2), 133-162

52. DRÀSKOCI M.
Assay of lysergic acid diethylamide and its passage from blood into the perfused cerebral ventricles.
Brit. J. Pharmacol. 1960, 15, (1), 29-34

53. DUTTA S. N., PRADHAN S. N.
Myoneural blocking effect of some monoamine oxidase inhibitors.
Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 155, (1), 188-195

54. EIDELBERG E., LONG M., MILLER M. K.
Spectrum analysis of E. E. G. changes induced by psychotomimetic agents.
Int. J. Neuropharmacol., 1965, 4, 255-264

55. ELDER J. T., DILLE J. M.
An experimental study of the participation of the sympathetic nervous system in the lysergic acid diethylamide (LSD) reaction in rats.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1962, 136, (1), 162-168

56. ERNST A. M.
Relation between the structure of certain methoxyphenylethylamine derivatives and the occurence of a hypokinetic rigid syndrom.
Psychopharmacologia, 1965, 7, 383-390

57. FISCHER R.
Possible biosynthesis of d-lysergic acid diethylamide like compounds from mescaline.
Experientia, 1955, 11, (4), 162-163

58. FISCHER R.
Pharmacology and metabolism of mescaline.
Rev. Canad. Biol., 1958, 17, 389-409

59. FREEDMAN D. X., AGHAJANIAN G. K.
Time parameters in acute tolerance, cross tolerance and antagonism to psychotogens.
Fed. Proc., 1959, 18, 390

60. FREEDMAN D. X.
Psychotomimetic drugs and brain biogenic amines.
Am. J. Psychiat., 1963, 119, 843-850

61. FRIEDHOFF A. J., VAN WINKLE E.
The caracteristics of an amine found in the urine of schizophrenic patients.
J. Nerv. ment. Dis., 1962, 135, 550-555

62. FRIEDHOFF A. J., GOLDSTEIN M.
New developments in metabolism of mescaline and related amines.
Ann. N. Y. Acad. Sc., 1962, 96, (1), 5-12

63. FRIEDHOFF A. J., VAN WINKLE E.
Conversion of dopamine to 3-4 dimethoxyphenylacetic acid in schizophreni patients.
Nature, 1963, 199, 1271-1272

64. FURCHGOTT R. F.
Dibenamine blockade in strips of rabbit aorta and its use in differenciating receptors.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1954, 111 (3), 265-284

65. FURCHGOTT R. F., WEINSTEIN P., HUEBL H., BOZORGMEHRI P., MENSENDIEK R.
Effect of inhibition of monoamine oxidase on response of rabbit aortic strips to sympathomimetic amines.
Fed. Proc., 1955, 14, 341-342

66. GADDUM J. H.
Antagonism between lysergic acid diethylamide ant 5-hydroxytryptamine.
J. Physiol., G. B., 1953, 121 (1), 15 p.

67. GONELLA J., GIGNOUX M.
Etude simultanée de l'activité des fibres musculaires lisses longitudinales et circulaires du duodénum de lapin in vitro.
C. R. Acad. Sc. Paris, 1966, 262, 570-573

68. GREEN H., SAWYER J. L.
Biochemical pharmacological studies with 5 - hydroxytryptophan precurso of serotonin.
In "Progress in brain research", V. 8 "Biogenic Amines", p. 150-167, Edit. H. E. Himwich et W. A. Himwich, Elsevier, Amsterdam, 1964

69. GREEN R. D., FLEMING W. W., SCHMIDT J. C.
Sensitivity changes in the isolated ileum of the guinea pig after pretreatment with reserpine.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1968, 162, (2), 270-276

70. HALEY T. J.
Pharmacological actions from intracerebral drug injections.
In "Psychotropic drugs", p. 313-318, Edit. S. Garattini et S. Ghetti, Elsevier, Amsterdam, 1957

71. HALPERN B., DRUDI-BARACCO C., BESSIRARD D.
Mise en évidence de la "toxicité de groupe" de certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase. Comparaison de leur mode d'action avec celui de l'amphétamine.
C. R. Soc. Biol., 1962, 156, (7), 1238-1245

72. HAMEL E. G., KAELBER W. W.
Reserpine action on the central nervous system of the cat.
Am. J. Physiol., 1961, 200 (2), 195-200

73. HANTZ C., PRUNUS G., TROUILLER G.
Etude de la réaction de fuite chez la souris et de ses modifications par les substances psychotropes.
C. R. Soc. Biol., 1965, 159 (5), 1118-1120

74. HARDINGE M. G., PETERSON D. I.
The effect of forced exercise on body temperature and amphetamine toxicity.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1964, 145, (1), 47-51

75. HAROLD H. W., GEORGE D. J.
Drug - induced hyperthermia and amphetamine toxicity.
J. Pharmaceutical Sc., 1964, 53, (7), 748- 752

76. HAZARD R., BEAUVALLET M., GIUDICELLI R., MOUILLE P.
Action des inhibiteurs de la monoamine-oxydase sur les effets vasculaires de l'adrénaline, de l'isoprénaline et de la dioxy-3-4 éphédrine chez le chien normal ou traité par la naphtazoline.
Med. exp., 1963, 8, 228-236

77. HEBB D. O.
The mammal and his environment.
Amer. J. Psychiat., 1955, 111, 826-831

78. HEFFTER A.
Ueber Cacteenalkaloïde.
Ber Deutsch. Chem., 1896, 29, 216-233

79. HOFFER A., SMITH C., CHUVELOS N., CALLBECK H. J., MAHON M.
Psychological response to d-lysergic acid diethylamide and its relationship to adrenochrome levels.
J. Clin. exp. Psychopath., 1959, 20, 125-134

80. HOFMANN A.
Chap. I - Psychotomimetic drugs.
In "Drugs affecting the central nervous system", Edit. A. Burger, Dekker Inc. New York, 1968, V. 2, p. 69-235

81. HOLLISTER L. E., MOORE F. F.
Increased plasma free fatty acid following psychotomimetic drugs.
J. Psychiat. Res., 1965, 3, (3), 199-203

82. HUNSPERGER R. W.
Comportements affectifs provoqués par la stimulation électrique du tronc cérébral et du cerveau antérieur.
J. Physiol., Paris, 1963, 55, 45-97

83. HUSZTI Z., BORSY J.
Differences between amine oxidases deaminating mescaline and the structurally related 3-4- dimethoxy-phenylethylamine.
Biochem. Pharmac. 1966, 15, 475-480

84. INNES I. R.
An action of 5-hydroxytryptamine on adrenaline receptors.
Brit. J. Pharmacol., 1962, 19 (3), 427-441

85. JACOB J., LAFILLE C., LOISEAU G., ECHINARD-GARIN P., BARTHELEMY
Recherches d'équivalents expérimentaux au pouvoir hallucinogène. Action des hallucinogènes sur la température rectale du lapin et sur les effets de la morphine chez la souris.
Med. Exp., 1962, 7, 296-304

86. JACOB J., LAFILLE C.
Caractérisation et détection pharmacologiques des substances hallucinogènes
I -Activités hyperthermisantes chez le lapin.
Arch. int. Pharmacodyn., 1963, 145, (3-4), 528-545

87. JOHNSSON G. A., KIM E.G., BOUKMA S. I.
Mechanism of norepinephrine depletion of 5-hydroxytryptophan.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1968, 128, (2), 509-512

88. JOUVET M.
Sur l'existence d'un système hypnique ponto-limbique. Ses rapports avec l'activité onirique.
In "Physiologie de l'hippocampe", p. 297-329, Edit. C.N.R.S., Paris 1962

89. JOUVET M.
Etude électrophysiologique et neuropharmacologique des états de sommeil.
Actualités Pharmacol., 1965, 18ème série, p. 109-173, Edit. Masson, Paris.

90. KAADA B. R.
Somato-motor, autonomic and E.E.G. responses to electrical stimulation of "rhinencephalic" and other structures in primates, cat and dog.
Acta Physiol. Scand., 1952, 24, suppl. 83, 285 p.

91. KEY B. J.
Effect of lysergic acid diethylamide on potentials evoked in the specific sensory pathway.
Brit. med. Bull. 1965, 21, (1), 30-35

92. KOSTERLITZ H. W., WATT A. J.
Adrenergic receptors in the guinea pig ileum.
J. Physiol. G. B., 1965, 177, (1), 11p - 12 p

93. LECHAT P., DELEAU D.
Differenciation des hyperthermisants par comparaison de leur activité en fonction des doses.
C. R. Soc. Biol., 1964, 158 (2), 290-294

94. LEVY J., MICHEL-BER E.
Commentaires sur l'interprétation pharmacologique des effets cliniques spécifiques et secondaires des inhibiteurs de la monoamine-oxydase.
Actualités Pharmacol., 1965, 18ème série, p. 241-288, Edit. Masson, Paris.

95. LEWIS J. J.
Centrally acting drugs - Part I.
Sci. Progr., G. B., 1963, 51 (203), 382-398

96. LEWIS J. J., RITCHIE A. P., VAN PETTEN G. R.
The influence of hallucinogenic drugs upon in vivo brain levels of adenine nucleotides, phosphocreatine and inorganic phosphate in the rat.
Brit. J. Pharmacol., 1965, 25, (3), 631-637

97. LIBAUDAN-LETOUZE S.
Etude électrophysiologique des structures cérébrales du rat blanc. Comparaison avec les structures homologues du chat et du singe.
Thèse Doct. Sci., Paris, 1964, 99 p.

98. MAFFII G., SONCIN E.
A stereotyped response induced by mescaline in mice as a mean of investigating the properties of drugs acting on the CNS.
J. Pharm. Pharmac., 1958, 10, 541-552

99. MAGNUS R.
Versuche am überlebenden Dunndarm von Saügetieren. V - Mitteilung : Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendarm.
Pflug. Arch., 1905, 108, 1-71

100. MARAZZI A. S., HART E. R.
The possible role of inhibition at adrenergic synapses in the mechanism of hallucinogenic and related drug actions.
J. Nerv. ment. Dis., 1955, 122, 453-457

101. MISON-CRICHEL N., LUCA N., CRICHEL E.
The effect of an epileptogenic focus, induced by topical application of mescaline, on glutamic acid, glutamine and GABA in the neocortex of the cat.
J. Neurochem., G. B., 1964, 11, 333-340

102. MONNIER M., KRUPP P.
Classification électrophysiologique des stimulants du système nerveux central. II - Action des stimulants hallucinogènes, psychotropes analeptiques, sur les mécanismes d'éveil et de détente.
Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 127, (3-4), 337-360

103. MONNIER M., GANGLOFF H.
Atlas for stereotaxic brain research on the waking rabbit.
Elsevier Pub. Comp., Amsterdam, 1960, V. 1, 75 p.

104. MOORE K. E.
Toxicity and catecholamine releasing actions of d - and l- amphetamine in isolated and aggregated mice.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1963, 142 (1), 6-12

105. MUZIO J. N., ROFFWARG H. P., KAUFMAN E.
Alterations in the nocturnal sleep cycle resulting from LSD.
E. E. G. Clin. Neurophysiol., 1966, 21, 313-324

106. NAKAJIMA H., GRANDJEAN J. L. L'HUILLER J., THUILLIER J.
Neuro-stimulants hallucinogènes et non hallucinogènes ; confrontation expérimentale de leurs effets sur les températures centrales et périphériques.
In Second International Pharmacological Meeting, V. 2 : Biochemical and neurophysiological correlation of centrally acting drugs, p. 263-278, Pergamon Press, 1964

107. NANDY K., SHANTHAVEERAPPA T. R., BOURNE G. H.
The effect of d-lysergic acid diethylamide tartrate (LSD 25) and d - 2 bromo-lysergic acid tartrate (BOL 148) on specific cholinesterase and monoamine oxydase of rat liver as possible factors in the mechanism of hallucination. A histochemical study
Acta Histochem., 1964, 17, 259-267

108. NEFF N., ROSSI G. V., CHASE G. D., RABINOWITZ J. L.
Distribution and metabolism of mescaline C^{14} in the cat brain
J. Pharmacol. exp. Therap., 1964, 144, (1), 1-7

109. OSMOND H., SMYTHIES J.
Schizophrenia. A new approach.
J. ment. Sci., 1952, 98, 309-315

110. PARKER J. M., HILDEBRAND N.
Mescaline blocking effects of dibenamine
Fed. Proc., 1962, 21, 419

111. PERETZ D., SMYTHIES J. R., GIBSON W. C.
A new hallucinogen. 3-4-5 - trimethoxyphenyl- β- aminopropane with notes on the stroboscopic phenomenon
J. Ment. Sci., 1955, 101, 317-329

112. PFEIFER K. A., GALAMBOS E.
Effect of reserpine on the behaviour of aggregated mice and on the cerebral amine level following pretreatment with monoamine oxidase inhibitor
Acta Physiol. Acad. Sci. Hungar., 1965, 26 suppl., p. 20

113. PLETSCHER A., BESENDORF M.
Antagonism between harmaline and long-acting monoamine oxidase inhitors concerning the effect of 5 - hydroxytryptamine and norepinephrine metabolism in brain
Experientia, 1959, 15, (1), 25-26

114. PLETSCHER A.
Sur le mécanisme d'action des inhibiteurs de la monoamine-oxydase dans le cerveau
Thérapie, 1960, XV, 839-844

115. POLLIN W., CARDON P. V., KETY S. S.
Effects of amino acid feedings in schizophrenic patients treated with iproniazid.
Science, 1961, 133, 104-105

116. REVOL L.
Effets comparés de divers psychotropes sur la température du lapin
Thérapie, 1959, XIV, 804-810

117. REYNOLDS D. G., DEMAREE G. E., HEIFFER M. H.
An excitatory adrenergic alpha receptors mechanism of terminal guinea pig ileum.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1967, 125, (1), 73-78

118. RICE W. B., Mc. COLL J. D.
Antagonism of psychotomimetic agents in the conscious cat.
Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 127, (3-4), 249-259

119. RIMBAUD L., PASSOUANT P., CADILHAC J.
Participation de l'hippocampe à la régulation des états de veille et de sommeil.
Rev. Neurol., 1955, 93 (1), 303-308

120. ROCHE M., SANTINI R.
Etude électrophysiologique de la motricité gastrique - I. Electro-gastromyographie comparée.
C. R. Soc. Biol., 1970, Lyon, sous presse

121. RUCKEBUSCH Y., RUCKEBUSCH M., BOST J.
Enregistrement des variations de calibre des voies respiratoires.
C. R. Soc. Biol., 1959, 153 (6), 1055-1056

122. RUCKEBUSCH Y., ROCHE M., GRIVEL M. L.
Etude polygraphique des effets centraux de la mescaline chez le chat.
C. R. Soc. Biol., 1965, 159 (2), 415-418

123. RUCKEBUSCH Y., ROCHE M., SCHURCH D.
Parallélisme des effets des psychodysleptiques majeurs sur la toxicité de groupe et le taux cérébral en sérotonine.
C. R. Soc. Biol., 1965, 159 (8-9), 1745-1748

124. RUCKEBUSCH Y., GRIVEL M. L., ROCHE M.
Synergie et antagonisme de l'activité hyperthermisante de la mescaline.
C. R. Soc. Biol., 1965, 159 (4), 911-914

125. RUCKEBUSCH Y., SCHURCH D., ROCHE M.
Antagonisme et synergie de la mescaline au niveau de la musculature lisse.
Thérapie, 1966, XXI, 1307-1312

126. RUCKEBUSCH Y., FLORIO R.
Les psychodysleptiques : poisons de l'esprit chez l'homme, modificateurs du comportement chez l'animal.
Rev. Méd. Vét., 1967, 118 (6), 503-508

127. RUCKEBUSCH Y., GRIVEL M. L., SANTINI R.
Etude comparée des corrélations anatomo-fonctionnelles de l'activité électrique de la musculature intestinale.
Arch. Sc. Physiol., 1969, 23, 319-333

128. SAXENA A., BHATTACHARYA B. K., MUKERJI B.
Behavioural studies in fish with mescaline, LSD and thiopropazate and their interactions with serotonin and DOPA.
Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 140 (1-2), 327-335

129. SCHOPP R. T., KREUTTER W. F., GUSAK S. V.
Neuromyal blocking action of mescaline.
Am. J. Physiol., 1961, 200 (6), 1226-1228

130. SIVA-SANKAR D. V., SANKAR D.K., PHIPPS E, GOLD E.
Effect of administration of lysergic acid diethylamide on serotonin levels in the body
Nature, 1961, 191, 499

131. SIVA-SANKAR D. V., BROER H. H., CATES N.
Histamine-binding action of lysergic acid diethylamide
Nature, 1963, 200, 582-583

132. SMYTHIES J. R., KOELLA W. P., LEVY C. K.
The effect of mescaline on the optic evoked potentials in the unanesthetised rabbit
J. Pharmacol. exp. Therap., 1960, 129 (3), 462-470

133. SMYTHIES J. R., SYKES E. A.
The effect of mescaline upon the conditioned avoidance response in the rat
Psychopharmacologia, 1964, 6 (3), 163-172

134. SMYTHIES J. R., SYKES E. A.
Structure - activity relationship studies on the effect of mescaline on the conditioned avoidance response in rats
In "Neuropsychopharmacology", p. 356-364, Edit. D. Bente et P. B. Bradley, Elsevier, Amsterdam, 1965

135. SNIDER R. S., NIEMER W. T.
A stereotaxic atlas of the cat's brain
Univ. Chicago Press., 1962

136. SPATH E.
Uber die Ankalonium alkaloïde. I - Anhalin und mezcalin
Monatsch., 1919, 40, 129

137. SPECTOR E.
Identification of 3, 4, 5 - trimethoxyphenylacetic acid as the major metabolite of mescaline in the dog
Nature, 1961, 189, 751-752

138. STEENSHOLT G.
On an amine oxidase in rabbit's liver
Acta Physiol. Scand., 1947, 14, 356-362

139. STEINER J. E., SULMAN F. G.
Simultaneous studies of blood sugar, serotonin metabolism, behavioural changes and E. E. G. on the wake rabbit after administration of mescaline and psilocybin.
Harokeach Haivri, 1963, 9, 498-509

140. STOLK J. M., RECH R. H.
Enhanced stimulant effects of d-amphetamine on the spontaneous locomotor activity of rats treated with reserpine
J. Pharmacol. exp. Therap. 1967, 158 (1), 140-149

141. STOLK J. M., RECH R. H.
Enhanced stimulant effects of d-amphetamine in rats treated chronically with reserpine
J. Pharmacol. exp. Therap., 1968, 163 (1), 75-83

142. SULSER F., OWENS M. L., DINGELL J. V.
On the mechanism of amphetamine potentiation by desipramine (DMI).
Life Sci., 1966, 5, 2005-2010

143. TAKEO Y., HIMWICH M. E.
Mescaline, 3-4 dimethoxyphenylethylamine and adrenaline : sites of electroencephalographic arousal.
Science, 1965, 150, 1309-1310

144. TAKESADA M., KAKIMOTO Y., SANO I., KANEKO Z.
3-4 dimethoxyphenylethylamine and other amines in the urine of schizophrenic patients.
Nature, 1963, 199, 203-204

145. THIESSEN D. D.
Amphetamine toxicity, population density and behavior : A review.
Psychol. Bull., U. S. A., 1964, 62 (6), 401-410

146. THUILLIER J., NAKAJIMA H., GRANDJEAN J. L., KURIHARA M.
Dualité d'action de l'imipramine sur l'hyperthermie provoquée par le LSD 25 chez le lapin.
C. R. Soc. Biol., 1962, 156, (3), 475-477

147. TRIPOD J., STUDER A., MEIER R.
Essai de différenciation expérimentale d'une série d' inhibiteurs du système nerveux central.
Arch. int. Pharmacodyn., 1957, 112 (3-4), 319-341

148. TSAI T. H., FLEMING W. W.
Antagonism of monoamine oxidase inhibitors against norepinephrine, acetylcholine and potassium in the isolated nictitating membrane of the cat.
J. Pharmacol. exp. Therap. 1965, 148 (1), 40-47

149. UDENFRIEND S., WEISSBACH H., BOGDANSKI D. G.
Increase in tissue serotonin following administration of its precursor, 5-hydroxytryptophan.
J. Biol. Chem., 1957, 224, 803-810

150. UYENO E. T.
Effects of mescaline and psilocybin on dominance behavior of the rat.
Arch. int. Pharmacodyn., 1967, 166 (1), 60-64

151. WASER P. G., ITZBICKI M.
Der Einfluss verschiedener psychopharmaka auf den Bluthistamingehalt von ratten.
Experientia, 1959, 15, (5), 197-198

152. WEGMANN R., VARELA DE SEIJAS E.
Modification de l'activité cholinestérasique du cerveau de rat, traité in vitro par des substances psycho-actives (chlorpromazine, réserpine, mescaline).
Annales Histochimie, 1960, 5 (2), 181-190

153. WINTER C. A., FLATAKER L.
Effect of lysergic acid diethylamide upon performance of trained rats.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1956, 92, 285-289

154. WOLBACH A. B., ISBELL H., MINER E. J.
Cross tolerance between mescaline and LSD 25. With comparison of the mescaline and LSD reactions.
Psychopharmacologia 1962, 3, 1-14

155. ZELLER E. A., BARSKY J., BERMAN E. B., CHERKAS M. S., FOUTS J. R.
Degradation of mescaline by amine oxidases.
J. Pharmacol. exp. Therap., 1958, 124 (4), 282-289

-=-=-=-=-=-

Vu :
Les Membres du Jury,

Prof. J. CHANEL

Prof. J. COSNIER

Prof. G. ROUX

Prof. Y. RUCKEBUSCH

Vu et approuvé :
Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 14 DEC. 1970

Le Recteur,

P. LOUIS

EDUCATION NATIONALE
ACADÉMIE DE LYON